

MALIGNE HORMONPRODUZIERENDE
TUMOREN DES OVARS

STEFANIE HIRSCHENAUER

1986

*Diss
München*

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK II DES KLINIKUMS
GROßHADERN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner

MALIGNE HORMONPRODUZIERENDE
TUMOREN DES OVARS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefanie Hirschenauer
aus
München
1986

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Klaus Mann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Paumgartner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 5. 1986

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung

5

Hauptteil

1. Pathologische Anatomie	6
Vom Keimepithel ausgehende Tumoren	6
Seröse Zystadenome	6
Seröse Zystadenokarzinome	7
Muzinöse Zystadenome	8
Muzinöse Zystadenokarzinome	9
Zystadenofibrome	9
Endometroide Adenokarzinome	10
Klarzelliges (mesonephroides) Karzinom	10
BRENNER-Tumoren	11
Undifferenzierte Karzinome	12
Maligne Tumoren des sexuell diff. Ovarialmesenchyms	12
Granulosazell Tumoren	13
Thekazelltumoren (Thekom)	14
Androblastom	15
Gynandroblastom	17
Hiluszelltumor	17
Lipoidzelltumor	18
Maligne Tumoren der Keimzellen	18
Dysgerminom	19
Endodermaler Sinustumor	20
Embryonales Karzinom	21
Polyembryom	22
Chorionkarzinom	22
Teratome des Ovars	22
Dermoidzysten	23
Struma ovarii	23
Karzinoid des Ovars	24
Differenziertes Teratom	24
Teratokarzinom	25
Gonadoblastom	25
Unklassifizierte Tumoren	26
Sekundäre Malignome in den Ovarien	26
2. Häufigkeit	28
Häufigkeit einzelner Tumorarten	28
Häufigkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter	28

Häufigkeit einzelner Tumorarten in Abhängigkeit vom Lebensalter	29
Geographische Verteilung	33
3. Ätiologie	36
Präkanzeröse Veränderungen	36
Endometriose	36
Ovarialzysten	36
Endokrinologie und Gynäkologie	37
Hormonalfunktion	37
Störungen der Menstruation	38
Ovarial- und Mammakarzinom	38
Ovarial- und Endometriumskarzinom	39
Parität	39
Allgemein konstitutionelle Begleitpathologie	40
Hereditäre Faktoren	40
Umweltfaktoren	41
Strahleneinwirkung	42
Chemische Karzinogene	42
Anthrakene	42
Asbest und Talk	43
Exogene Hormone	44
Antikonvulsiva	45
Viren	45
4. Klassifizierung	47
5. Stadieneinteilung	52
6. Biochemie und Pathophysiologie	55
Hormonproduktion der Androgene und Östrogene	55
Enzymaktive Stromazellen in Ovarialtumoren	55
Histochem. Eigenschaften d. enzymakt. Stromazelle	56
Vorkommen enzymakt. Stromazellen in Ovarialtum.	59
Enzymakt. Stromazellen in Granulosa- u. Thecazelltum.	62
Hormonproduz. Zellen bei Ovarialtum. m. Sertoli-Leydig-Zellanteil	62
Hormonproduz. Tumoren m. Granulosa-Thecazellanteil	64
Biochemie der Keimdrüsenhormone	65
Androgene	65
Biosynthese	65
Transport und Abbau der Androgene	67
Wirkungen	68
Biochemische Besonderheiten bei virilisierenden Ovarialtumoren	69
Überblick über androgenproduzierende Tumoren	72

	Seite
Ostrogene	76
Biosynthese	76
Transport und Abbau	77
Wirkungen	79
Thyroxin	80
Hormontyp	80
Thyroxin produzierende Tumoren	80
Hormonaktivität	81
Corticosteroide	82
Corticosteroide produzierende Ovarialtumoren	82
Paraneoplastisches Syndrom bei Ovarialtumoren	84
Hämolytische Anämie	84
Hypoglykämie	85
Hyperkalzämie	85
Karzinoid-Syndrom	85
Cushing-Syndrom	88
Polyzythämie-Erythrämie	88
Choriongonadotropinproduzierende Ovarialtumoren	89
Hormontyp	89
Wirkung des HCG	89
Vorkommen	90
HCG in Körperflüssigkeiten	91
HCG-Ausscheidung	92
HCG-Beimimmung	93
Tumormarker	94
HCG als Tumormarker bei Ovarialtumoren	95
Tumor Antigene	96
Fetale Antigene	98
CEA als Tumormarker bei Ovarialtumoren	98
AFP als Tumormarker	102
Schwangerschaftsasso. Alpha ₂ -Glycoprotein	111
Enzyme	112
Multiple Tumormarker- Bestimmungen	113
 7. Klinische Symptomatologie	 116
Allgemeine Tumorsymptomatologie	116
Hormoninduzierte Symptomatik der Ovarialtumoren	117
HCG-Symptomatik	117
Hyperthyreose	117
Karzinoid Syndrom	118
Androgen-Überschuß	118
Östrogen-Überschuß	119
Corticosteroid-Überschuß	120
Paraneoplastisches Syndrom	120

8. Diagnostik	123
Palpation	123
Zytologie	124
Sonographie	126
Computer Tomographie und Sonographie im Vergleich	128
Laparoskopie	129
9. Differentialdiagnose	132
Abdominale Geschwülste	132
Vom Genitale ausgehende Veränderungen	132
Bestimmung der Malignität	133
Differentialdiagnose bei androgenproduzierenden Tumoren	135
10. Therapie	144
Operative Therapie	144
Zytostatikatherapie	146
Gruppeneinteilung der Zytostatika	147
Alkylierende Substanzen	147
Antimetabolite	147
Zytostatische Antibiotika	148
Alkaloide	148
Monochemotherapie	148
Polychemotherapie	151
Strahlentherapie	153
Hormonelle Therapie	155
Immuntherapie	159
Unspezifische Immuntherapie	160
Aktive Immuntherapie	161
Passive Immuntherapie	162
Fibrinolyse Inhibitoren	163
11. Verlauf und Prognose	165
Ausbreitungswege der malignen Ovarialtumoren	165
Komplikationen	166
Prognose	167
Prognose in Abhängigkeit von neuen Therapiemethoden	172
Zusammenfassung	173
Literaturverzeichnis	175

E i n l e i t u n g

Maligne Ovarialtumoren gehören zwar nicht zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen der Frau, sind aber im Vergleich zu anderen malignen Neoplasien mit einer hohen relativen Mortalität belastet. Ein interessanter Aspekt dieser Tumoren ist ihre wohl einmalige histologische Vielfalt und ihre potentielle Fähigkeit, Hormone zu produzieren. So ist es möglich, daß diese Tumoren sich tiefgreifender auf den Organismus der betroffenen Patientin auswirken als dies sonst bei einem Tumorgeschehen der Fall ist.

Die Arbeit gibt einen Überblick über die Kenntnisse, die bis heute über maligne hormonproduzierende Ovarialtumoren vorliegen.

1. Pathologische Anatomie

Die Untergliederung der einzelnen Tumorarten erfolgt nach der international geltenden WHO-Klassifikation (272) (s.a. Klassifizierung Kap. 4). Die hormonproduzierenden Korrelate der Tumoren werden in Kap. 6 (Biochemie und Pathophysiologie) beschrieben.

1.1 Vom Keimepithel ausgehende Tumoren

Die meisten Geschwülste der Ovarien, ca. zweidrittel, stammen vom Keimepithel der Eierstöcke ab (268). Die Ovarien werden von kubischen Epithelzellen, dem Keimepithel, bedeckt. Diese Epithelien sind modifizierte Mesothelien des die Ovarien bedeckenden Peritoneums. Die Keimepithelien können sich, weil sie vom Zölomepithel abstammen, zu den für Tube und Uterus typischen Epithelien differenzieren.

1.1.1 Seröse Zystadenome

Seröse Zystadenome zählen zu den häufigsten gutartigen Geschwülsten des Ovars (25 - 30 % aller Ovarialtumoren (245)). Alle Altersgruppen können betroffen sein, das Maximum liegt jedoch im 20. - 50. Lebensjahr (210). Vor allem die serös-papillären Zystadenome können, wenn sie nicht rechtzeitig entfernt werden, zu 50 % maligne entarten (191). Etwa 30 % der Tumoren wachsen bilateral (210). Die potentielle Malignität dieser Tumoren ist an den Zellen zu erkennen, die die Innenwand der Zysten auskleiden. Sie weisen mehr oder weniger deutliche Dysplasien und Mitosen auf, die Epithelien sind infolge einer gesteigerten Proliferationstendenz höher aufgeschichtet, aber es hat sich noch keine Invasion in das bindegewebige Stroma entwickelt (245). Die kontinuierliche weitere Steigerung dieses Proliferationsprozesses führt schließlich zur manifesten malignen Degeneration, zum invasiven Zystadenokarzinom. Fälle mit einigen Zeichen der Malignität, aber ohne Stromainvasion werden als "Karzinom von minderen Malignitätsgrad" oder als "borderline type" bezeichnet. Ihre Mehrjahresüberlebensrate ist geringer

als bei der gutartigen Variante und länger als bei den Karzinomen.

Zystadenome bestehen aus unilokulären oder multilokulären Zysten unterschiedlicher Größe. In den Zysten befinden sich seröse Flüssigkeit, gelegentlich auch muzinöses Material. Die Innenwand der Zysten ist entweder glatt oder von papillären Gebilden bedeckt. Gelegentlich können diese papillären Formationen auch an der äußeren Seite der Zystenwand liegen (210).

Die Zysten werden von einem einschichtigen, kubischen Epithel ausgekleidet, das wechselnd häufig wie das Epithel der Tuben einen Flimmerbesatz trägt. Es zeigt eine seröse, selten eine holokrine Sekretion. Kleine Zysten können ganz von Epithel ausgefüllt sein. Im Bereich der papillären Wucherungen liegen häufig kleine, konzentrisch geschichtete Kalkablagerungen, sog. Psammomkörperchen (245).

1.1.2 Seröse Zystadenokarzinome

Ungefähr 70 % der Karzinome, die vom Oberflächenepithel der Ovarien ausgehen, sind seröse Adenokarzinome.

Etwa 25 % aller malignen Ovarialgeschwülste sind seröse Adenokarzinome. Der Altersgipfel liegt im 5. - 7. Lebensjahrzehnt. Etwa 50 % der Tumoren sind bilateral (210)

Das makroskopische Aussehen wird um so karzinomverdächtiger, je umfangreicher die soliden, derben Areale sind, je mehr Papillenbildungen, vor allem auch an der Oberfläche, vorhanden sind, je haemorrhagischer der Zysteninhalt erscheint und je mehr regressive Veränderungen (Blutungsherde, Nekrosen) die markigen, soliden Partien aufweisen (191).

Das bindegewebige Stroma tritt infolge der invasiven Durchsetzung mit malignen Epithelformationen mengenmäßig zurück und verschwindet mit fortschreitender Entdifferenzierung des Karzinoms immer mehr (191).

Psammomkörper sind eher seltener als bei Zystadenomen,

also kein Zeichen der Malignität (245).

Es hat sich gezeigt, daß ein Teil der Karzinome in gutartigen serösen Ovarialtumoren entsteht (210).

1.1.3 Muzinöse Zystadenome

Etwa 20 % aller Ovarialgeschwülste sind gutartige oder bösartige muzinöse Tumoren. Der Altersgipfel für diesen Tumor liegt im 3. - 5. Lebensjahrzehnt. Der Tumor kommt selten nach der Menopause und fast nie vor der Pubertät vor (210). Die gutartigen Formen sind gewöhnlich unilateral, während die malignen in etwa 20 % auch bilateral gefunden werden.

Das Risiko der sekundären Entartung ist wesentlich geringer (5-10 % (245)) als bei den serösen Zystadenomen.

Die muzinöse Form übertrifft die seröse Art hinsichtlich der Tumorgröße bei weitem (Durchmesser bis 35 cm und mehr (245)).

Der Tumor ist multizystisch und gelappt. In den Zysten befindet sich schleimiges Material. Die Zystenwand ist meistens sehr dünn und glatt, papilläre Gebilde sind selten (210).

Die Zystenwände werden von einem hochzylindrischen schleimbildenden Epithel (wie in der Cervix uteri) ausgekleidet. Es besteht nur eine geringe Proliferations-tendenz der Epithelien (245).

Eine Besonderheit der muzinösen Zystadenome ist die Möglichkeit der spontanen Rupturierung der dünnen Kapselwand. Tritt dabei schleimiger Zysteninhalt in die freie Bauchhöhle, so können Implantationstumoren im Bereich des viszeralen und parietalen Peritoneums auftreten (Pseudomyxoma peritonei; Gallertbauch) (281).

Jede Proliferationstendenz der Epithelien berechtigt bereits die Einordnung eines muzinösen Zystadenoms in die Gruppe des "borderline type" (245).

1.1.4 Muzinöse Zystadenokarzinome

Sie machen etwa 10 % des bösartigen Keimepithels aus. Das Maximum liegt im 40. - 60. Lebensjahr, ungefähr 20 % sind bilateral (210).

Makroskopisch ähnelt der Tumor dem muzinösen Zystadenom, es liegen aber mehr solide Gewebsanteile vor, die Haemorrhagien und Nekrosen aufweisen (210).

Mikroskopisch liegt eine starke Proliferationstendenz der Epithelien mit zytologischen Merkmalen der Malignität vor. Bei zunehmender Entdifferenzierung verlieren die Epithelien ihre Fähigkeit, Schleim zu produzieren, und es kommt zur Stroma- und Kapselinvasion der Karzinomzellen (245).

1.1.5 Zystadenofibrome

Annähernd 5 % der Ovarialtumoren sind Fibrome. Sie entwickeln sich überwiegend unilateral (281). Bevorzugt befallen sind Frauen über 50 Jahre (191).

Zystadenofibrome haben dieselbe Genese wie die Zystadenome, von denen sie nur durch die graduelle Mehrbeteiligung des bindegewebigen Anteils unterschieden sind (191).

Makroskopisch sind die Fibrome derbfaserige, äußerlich glatte oder auch knotige Tumoren unterschiedlicher Größe. Die Schnittfläche ist weiß oder gelblich gefärbt. Durch degenerative Prozesse können in größeren Tumoren myxomatöse Herde und zystische Hohlräume entstehen.

Histologisch bestehen die soliden Tumoren aus wuchernden Bindegewebszellen, die in einem dichten Geflecht von Kollagenfasern liegen. Hyalinisation und Verkalkung sind häufig (281).

Bei maligner Entartung, über die nur vereinzelt in der Literatur berichtet wird, können sich theoretisch beide Komponenten, epitheliale sowie bindegewebige Anteile beteiligen, sodaß Karzinome, Sarkome oder Karzinosarkome entstehen können (102).

Bezüglich der karzinomatösen Degeneration gilt alles, was bei den karzinomatösen Zystadenomen gesagt wurde. Bei der sarkomatösen Entartung ist ein spindelzelliges bis polymorphzelliges Sarkom zu erwarten (191).

1.1.6 Endometroide Adenokarzinome

Sie können aus einer Endometriose entstehen, d.h. aus ektope Vorkommen von funktionstüchtigem Endometriumgewebe (191). Man findet es bevorzugt in den Ovarien, über seine Entstehung herrscht noch Unklarheit.

Die maligne Entartung von Endometriose Tumoren der Ovarien, deren Histopathologie ganz jener der Uteruskorpuskarzinome entspricht, ist ein sehr seltenes Geschehen (191).

Makroskopisch bestehen diese großen Tumoren aus soliden, zystischen und haemorrhagischen Arealen. Die Auskleidung der Zysten ist glatt, gelegentlich mit papillären Proliferationen. Sie sind oft mit bräunlichem, muzinösen Schleim gefüllt (210).

1.1.7 Klarzelliges (mesonephroides) Karzinom

Sie machen ca. 0,5 % aller malignen Neoplasmen des Ovars aus. Das Maximum liegt im 50. - 60. Lebensjahr. 10 % dieser Tumoren sind bilateral.

Eine eindeutige Klärung der Histogenese der Klarzellkarzinome des Ovars konnte bislang noch nicht gefunden werden. Nach MICHALKA (191) handelt es sich um Tumorbildungen aus multipotentem, epithelialem und mesenchymalen Embryonalgewebe der Urogenitalleiste, das sich im Rahmen der geschwulstmäßigen Entwicklung in die Richtung aller Organstrukturen des Urogenitalsystems differenzieren kann, die sich auch normalerweise daraus entwickeln.

Makroskopisch lassen die grauweißen Tumoren, die unterschiedlich groß sein können, einen zystischen Aufbau erkennen (210).

Mikroskopisch imponieren die "Klarzellen", die große

Ähnlichkeit mit Nierenkarzinomzellen haben. Die Zellen sind in soliden Komplexen angeordnet oder formen adenoide oder tubuläre Strukturen (210).

Sehr häufig weisen die Tumorepithelien eine schuhsnagelähnliche Form auf und zeigen auffallend helles, klares, leereres Zytoplasma und sehr markante Zellgrenzen, ähnlich den Tumorzellen des Hypernephroms der Niere (191). Das Auftreten der "Schuhsnagelzellen" ist differentialdiagnostisch bedeutsam. Gelegentlich bilden die Tumorzellen glomerulaartige Strukturen (210).

1.1.8 BRENNER-Tumoren

Diese seltenen Tumoren machen schätzungsweise 1 % aller Neoplasmen des Ovars aus. 50 % erscheinen bei Patientinnen nach der Menopause im 50. - 60. Lebensjahr. Bei Patientinnen vor der Menopause liegt der Altersgipfel im 3. - 4. Lebensjahrzehnt (210). Man leitet diese fibroepitheliale Neoplasie vom paramesonephrischen Zölomepithel ab. Das Ovarialparenchym als Entstehungsort oder eine teratoma-töse Genese werden jedoch diskutiert (191).

Makroskopisch sind BRENNER-Tumoren solide derbe Geschwülste, die selten über faustgroß werden und makroskopisch von einem Fibrom nicht zu unterscheiden sind. Die Oberfläche ist glatt, die Schnittfläche zeigt grobfaserige Strukturen (281).

Mikroskopisch besteht die Geschwulst aus einer bindegewebigen und einer epithelialen Komponente. Den epithelialen Anteil bilden solide Nester aus relativ gleichförmigen zytoplasmareichen Zellen, die wie Inseln (WALHART'sche Zellinseln (191) in einem faserreichen, manchmal hyalinisierten, bindegewebigen Stroma liegen (281).

Der BRENNER-Tumor entartet nur selten bösartig, in etwa 1 - 2 %, wobei die Epithelverbände sich in Richtung eines Pflasterzellkarzinoms eines muzinösen Zylinder-epithelkarzinoms oder eines soliden Übergangszellkarzinoms entwickeln können, mit entsprechenden Zell- und Kerndysplasien, pathologischen Mitosen und infiltrierendem

Wachstum (191). Infolge der krebsigen Infiltration des Bindegewebes und der häufigen Nekrosen und Haemorrhagien zeigt der maligne BRENNER-Tumor im Gegensatz zur benignen Norm eine weichere Konsistenz.

1.1.9 Undifferenzierte Karzinome

Der hohe Degenerationsgrad der Zellen läßt hier keine Zuordnung zu einer Untergruppe von Ovarialkarzinomen zu. Die außerordentlich bösartigen Tumoren treten häufiger in solider als in zystischer Form auf. Die Zellen zeigen in hohem Grad Zeichen maligner Entartung, wie atypische Mitosen und nukleäre Atypien (210).

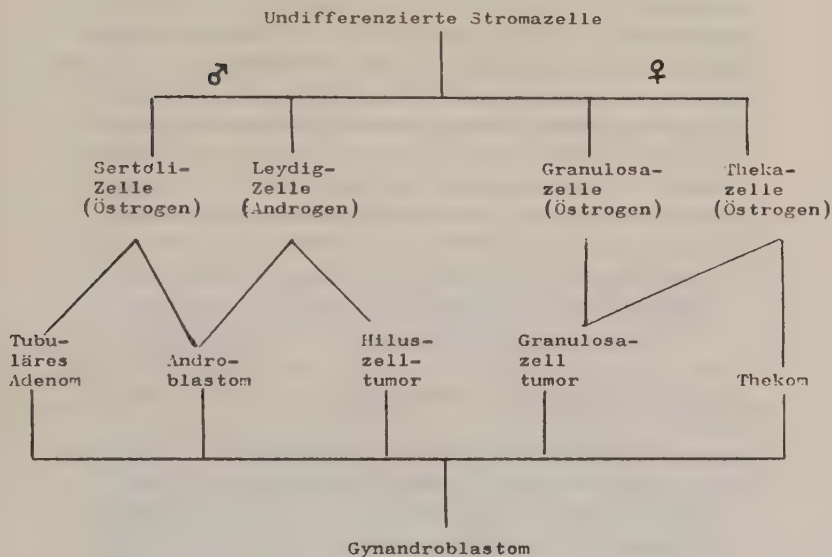
1.2 Maligne Tumoren des sexuell differenzierten Ovarialmesenchyms

Alle Tumoren, die sich aus dem hormonproduzierenden Stromaaanteil der Ovarien entwickeln, besitzen ebenso wie ihr Muttergewebe potentielle endokrine Aktivität, gleichgültig, ob sie sich gut- oder bösartig verhalten (267).

Aus den undifferenzierten Stromazellen (primitiven Mesenchymzellen des Keimdrüsenstromas) entstehen im Rahmen der Hodenentwicklung sowohl die Sertolischen Stützzellen der Samenkanälchen als auch die Leydig'schen Zwischenzellen des Hodeninterstitium. Bei der Ovarienentwicklung differenzieren sich die primitiven Mesenchymzellen zu den Follikelwandelementen, den Thekazellen und den Granulosazellen. Alle diese spezifischen Zellelemente können auch bei der Geschwulstbildung aus dem Gonadenmesenchym hervorgehen und sich an den Tumorbildungen in unterschiedlichem Mischungsverhältnis beteiligen. Diese variablen Entwicklungsmöglichkeiten im Rahmen des tumorösen Wachstums bringen es mit sich, daß ihre endokrine Funktion sogar bivalent sein kann. Biologisch verhalten sie sich zumeist fakultativ malignen.

Abbildung 1

Schema der Histogenese der Tumoren des sexuell differenzierenden Ovarialstromas (191).



1.2.1 Granulosazell Tumoren

Diese häufigste Art der endokrin aktiven Ovarialtumoren macht etwa 2 % aller Ovarialgeschwülste aus (147). Sie werden in allen Altersstufen gefunden, treten aber häufiger im Postmenopausealter auf (60 % (147) und haben

ihren Häufigkeitsgipfel in der 6. Lebensdekade (191).
 Etwa 35 % werden im gebärfähigen Alter gefunden,
 während etwa 5 % bei Kindern vor der Pubertät beobachtet
 werden. Der Tumor tritt üblicherweise einseitig auf.
 Nur in etwa 10 - 15 % findet man beide Ovarien be-
 fallen (191).

Makroskopisch sind es solide, oberflächlich glatte oder
 höckerige Geschwülste von unterschiedlicher Größe. Auf
 der Schnittfläche sind sie gelblich gefärbt, gelegent-
 lich enthalten sie zystische Hohlräume (281). Die Konsistenz
 richtet sich nach dem Zellanteil. Tumoren mit überwie-
 gendem Granulosazellanteil sind von weicher, überwie-
 gend thekazelluläre Tumoren von fester Konsistenz (245).
 Histologisch unterscheidet man prinzipiell zwei Arten
 von Zellen, die den Tumor aufbauen. Die Granulosazel-
 len sind in jeder Hinsicht den Zellen der Granulosa-
 schichte des reifen Follikels ähnlich, während die
 Thekazellen eher Fibroblasten ähneln. Die Granulosa-
 zellverbände zeigen sehr unterschiedliche Strukturier-
 ungen (64), die auch vom Auftreten sog. CALL-EXNER-Körper-
 chen (rosettenartige Formierungen von Granulosazellen)
 beeinflusst werden. Man unterscheidet den adenomatösen,
 sarkomatoiden, trabekulären und alveolären Typ (191).
 Die Thekazellen zeigen faszikuläre Anordnung (281).
 Luteinisierungserscheinungen können bei beiden Zell-
 arten auftreten (Zellvergrößerung, Aufhellung, teil-
 weise Vakuolisierung des Zytoplasmas, Hervortreten der
 Zellgrenzen (191).
 Insgesamt rechnet man in 30 % mit einem malignen Ver-
 halten, das sich hauptsächlich in lokalen Rezidiven
 dokumentiert, auch wenn histologisch keine Malignitäts-
 Kriterien vorliegen (191).

1.2.2 Thekazelltumoren (Thekom)

Dieser seltene Tumor (2 % aller Ovarialtumoren) kann
 in jedem Alter auftreten, betrifft jedoch bevorzugt
 Frauen der Menopause. Der Tumor ist vorwiegend einseitig.

Makroskopisch handelt es sich um einen fibromähnlichen, meist kugeligen, derben, oberflächlich glatten oder flachbuckligen Tumor, der auf der Schnittfläche eine zumeist fasrig-bündelige, oft wirre Struktur aufweist. Seine Farbe ist grau-weiß oder hell-gelblich bis orange. Je deutlicher die Gelbfärbung des Gewebes in Erscheinung tritt, um so mehr unterscheidet er sich vom einfachen Fibrom (191).

Infolge der morphologischen und histochemischen Ähnlichkeit der Thekomzellen mit den Theka-interna-Zellen des GRAAF'schen Follikels besteht die einhellige Meinung, daß die Thekazelltumoren sich von den äußeren Wandelementen des reifen Follikels, bzw. vom Ovarialstroma ableiten (183, 282). Die vollständig luteinisierte Form wird als "Stromaluteom" bezeichnet. Wie in einfachen Fibromen zeigen die Tumorzellen faszikuläre Anordnung.

Die Thekome sind üblicherweise gutartige Neubildungen. Nur in etwa 3 - 4 % zeigen sie sowohl histologisch als auch klinisch ein malignes Verhalten.

1.2.3 Androblastom (Arrhenoblastom, Sertoli-Leydigzell Tumor) (81)

Unter allen Ovarialtumoren macht das Androblastom weniger als 0,5 % aus (191). Es tritt in 95 % nur einseitig auf und befällt vorzugsweise jüngere Frauen im gebärfähigen Alter, zumeist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (191).

Diese seltene Tumorart wird als potentiell maligne Neoplasie interpretiert, die letztlich vom primitiven unspezifischen Gonadenmesenchym abstammt und deshalb sowohl in den Ovarien als auch in den Testes vorkommen kann (301). Bezüglich der genaueren Histogenese der Androblastome wurden zahlreiche Theorien aufgestellt. Am häufigsten wird angenommen, daß sich das Androblastom vom Ovarialmesenchym entwickelt. Möglich wäre jedoch auch die Abstammung von maskulin determinierten Gewebs-elementen (Resten des WOLF'schen Gangs) im Bereich des Ovarhilus, nachdem dort mehrere eindeutige, hochdiffer-

enzierte, tubuläre Androblastome im Bereich des Ovarialhilus nachgewiesen wurden (56, 274). Makroskopisch sind die Geschwülste von derber Konsistenz, glatt begrenzt oder knotig, auf der Schnittfläche von gelber oder brauner Farbe. Nur selten werden die Geschwülste größer als 5 cm im Durchmesser (281). Die verschiedenen histologischen Erscheinungsformen der Androblastome leiten sich von den verschiedenen Entwicklungsphasen der normalen Keimdrüsenogenese ab. Aus der Einteilung in drei Stadien ergeben sich drei verschiedene Gewebstypen, die gleichzeitig oder einzeln in einem Tumor vorkommen können (191).

Man unterscheidet:

- tubulärer Typ: (ca. 10 % (191)), reifste, gut differenzierte Form; kleine Leydigzell-Nester liegen zwischen Sertolizell-Tubuli (210)
- trabekulärer Typ: (20 % (191)), intermediäre Form, die aus Haufen von Nestern oder Streifen aus mehr oder weniger differenzierten Sertolizellen besteht, die in einem lockeren Bindegewebe eingebettet sind, das auch Gruppen von Leydigzellen enthalten kann (191)
- sarkomatöider Typ: (70 % (191)); undifferenzierte Form; es besteht eine diffuse Zusammenlagerung von spindeligen Zellen, Nester von Leydigzellen sind darin verstreut. Sie enthalten in ihrem Plasma teilweise durch eine Längskerbe zweigeteilte Einschlusskörper, die den sog. REINKE'schen Kristalloiden entsprechen (191)
- Mischtyp: er wird am häufigsten beobachtet und zeigt alle möglichen Kombinationen der obigen drei Typen in wechselndem Ausmaß (191)

In zusammenfassenden Bearbeitungen wurden 23 % der Androblastome klinisch malign bewertet, wozu noch fast 4 % morphologisch bösartige Formen kommen. Zwischen der histologischen und somatischen Malignität

ergeben sich beträchtliche Divergenzen (3, 117).

1.2.4 Gynandroblastom

Dieser seltene Tumor wird histogenetisch vom noch undifferenzierten Keimdrüsenmesenchym bzw. von Resten dieses multipotenten Gewebes mit bisexueller Entwicklungsmöglichkeit, die im Ovar zurückgeblieben sind, abgeleitet (191).

Es handelt sich gewöhnlich um unilaterale, glatte, sphärische, bis zu mannskopfgroße Tumoren, aus gelbem, vielfach zystischen Gewebe.

Histologisch müssen Granulosa- und/oder Thekazellen neben Sertoli- und/oder Leydigzellen zu erkennen sein, wie es für Granulosa- Thekazelltumoren bzw. Androblastome charakteristisch ist (191).

Man vermutet, daß etwa 20 % maligne sind, und zwar vornehmlich in Richtung der epithelialen Blastomreihe, der Karzinome (57,58).

1.2.5 Hiluszelltumor (Ovarial-Leydigzell-Tumor)

Hiluszelltumoren können zwar beidseitig auftreten, werden zumeist aber nur einseitig gefunden. Frauen nach der Menopause werden bevorzugt befallen. Bezüglich der Histogenese der sehr seltenen Hiluszelltumoren (80 Fälle in der Weltliteratur (244)) nimmt man allgemein eine Geschwulstbildung aus den reifen Ovarialhiluszellgruppen an. Andererseits aber wurde die Entstehung der Leydigzelltumoren auch von embryonalen Ovarialmesenchymzellen für möglich gehalten und Überdies eine einseitige Entwicklung eines Sertoli-Leydigzell-Tumors angenommen (244,298,296). Makroskopisch erscheinen die mit oder ohne spezieller Kapselbildung immer scharf begrenzten Hiluszelltumoren zumeist weich, fleischig oder auch brüchelig, von bräunlicher bis gelblicher, gelegentlich auch oranger Farbe, ab und zu auch mit roten haemorrhagischen Markierungen (191).

Mikroskopisch stellen Leydigzelltumoren eine Abart

der Sertoli-Leydigzell-Tumoren dar, in denen jedoch die Sertolizellkomponente fehlt. Die Leydigzellen können REINKE'sche Kristalloide enthalten (210). Obwohl das klinische Verhalten der Hiluszelltumoren fast immer gutartig ist, gibt es doch maligne Varianten mit fortgeschrittener Entdifferenzierung (191).

1.2.6 Lipoidzelltumor

Dieser seltene Tumor kann bei Frauen jeden Alters auftreten (210). Die meisten entstehen unilateral. Wahrscheinlich entsteht der Tumor aus dem Ovarialstroma (114). Über den genauen Ursprung besteht noch Unklarheit (210).

Makroskopisch handelt es sich um bis maximal 15 cm messende, solide, üblicherweise eingekapselte und auch septierte, auf der Schnittfläche gelbe bis braune Tumorbildungen von prall-elastischer Konsistenz (191). Mikroskopisch ist der Tumor aus Zellelementen aufgebaut, welche den Zellen der Nebenniere, den Luteinzellen oder vakuolisierten Leydigzellen ähnlich sind (191). Das morphologische Bild wird von Gruppen und anastomosierenden Strängen oder diffusen Massen großer runder oder polygonaler, fett- und lipoidreicher, gut begrenzter Klarzellen mit granuliertem oder vakuolisiertem Plasma und chromatinreichen, vesikulären Kernen aufgebaut, zwischen denen sich ein fibrovaskuläres Stromanetzwerk ausbreitet (191).

Diese Tumorgruppe hat sich als fakultativ malignen erwiesen, wobei das Ausmaß der Bösartigkeit nur sehr ungenau abgeschätzt werden kann, weil zwischen dem klinischen Verhalten und dem histologischen Erscheinungsbild selten parallele Beziehungen bestehen.

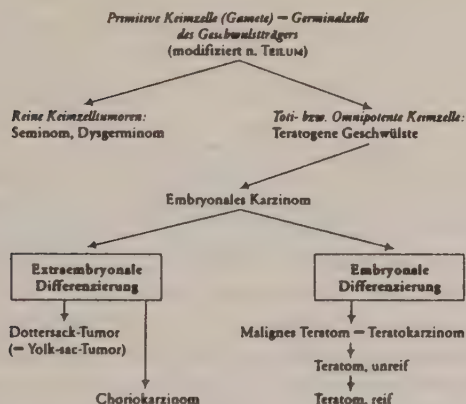
1.3 Maligne Tumoren der Keimzellen

Die Keimzelltumoren machen etwa 15 - 20 % aller Ovarialgeschwülste aus (191). Aus prognostischen Gründen unterscheidet man zwischen reinen Keimzelltumoren (Seminom,

Dysgerminom) und den teratogenen Tumoren, die von pluripotenten embryonalen Mutterzellen abgeleitet werden.

Die Histogenese der Keimzelltumoren ist in einem Schema nach TEILUM sehr übersichtlich zusammengestellt

Abbildung 2



1.3.1 Dysgerminom

Dieser Tumor stellt etwas mehr als 1 % aller Neoplasmen der Eierstöcke dar (191). Das Altersmaximum liegt zwischen dem 10. - 30. Lebensjahr. Nur in 15 % kommen bilaterale Tumorbildungen vor (191).

Die Geschwulstzellen des Dysgerminoms verharren auf einer sehr frühen Stufe der Keimzellentwicklung noch vor ihrer Geschlechtsdifferenzierung. Damit wird ver-

ständig, daß dieser Geschwulsttypsowohl im Hoden (Seminom), als auch im Ovar (Dysgerminom) entstehen kann. Da beide Geschwülste sich vollkommen gleichen, wird das Dysgerminom auch als Seminom des Ovars bezeichnet.

Makroskopisch bildet das Dysgerminom rundliche, knotige bis gelappte, oberflächlich meist glatte, prall-elastische bis derbe, solide, bis zu kindskopfgröße Tumoren, die zumeist eine fibröse Kapsel aufweisen. Auf der Schnittfläche erscheint das Gewebe graurötlich. Je größer der Tumor ist, um so zahlreicher und ausgedehnter sind Blutungs- und Nekrosebezirke entwickelt, zystische Hohlraumbildungen findet man dagegen nur selten (191).

Mikroskopisch besteht die Geschwulst aus soliden Ballen und Strängen gleichförmiger großer, runder Zellen. Ihr Zytoplasma ist wasserhell ("klarzellig"), es enthält viel Glykogen. Der zentral gelegene runde Kern zeigt ein bis zwei plumpe Kernkörperchen, Mitosen sind nur bei den stärker anaplastischen Geschwulsttypen auffällig vermehrt. Das sehr spärlich zwischen den Tumorzellballen gelegene Geschwulststroma enthält herdförmig dichte Lymphozyteninfiltrate (245).

Das Dysgerminom muß als hoch maligner Tumor eingeschätzt werden.

1.3.2 Endodermaler Sinustumor (Dottersacktumor)

Diese seltene, meist einseitige Tumorart tritt am häufigsten bei Kindern und jungen Frauen, meist unter 25 Jahren, auf (245). In dieser Altersgruppe ist sie wahrscheinlich die am häufigsten vorkommende bösartige Ovarialgeschwulst (191).

TEILUM erkannte in diesem Tumor Erscheinungsbilder der phylogenetischen Entwicklung in Form von extraembryonalen Dottersackstrukturen, sogenannte endodermale Sinus (DUVAL) wie sie in der Nagetierplazenta üblicherweise zu finden sind (300, 301, 299).

Makroskopisch handelt es sich um Tumoren mit glatter bis flachbuckliger Oberfläche. Das grau-rötliche Gewebe der Schnittfläche zeigt schwammige und zystische Areale, enthält vielfach dunkelrote haemorrhagische oder lehmfarbene nekrotische Bezirke und bietet stellenweise auch ein bröckeliges, bzw. schleimiges oder gelatinöses Aussehen (151).

Histologisch zeigt der Tumor ein sehr lockeres Bindegewebe, ähnlich dem extraembryonalen Mesoderm des Exozölon, in das häufig zystische Hohlraumbildungen eingelagert sind. Sie besitzen eine kubische bis niedrig zylindrische mesotheliale Zellauskleidung. In dem bindegewebigen Netzwerk sind PAS-positive Körnchen nachweisbar. In dem lockeren Mesenchym finden sich auch Differenzierungsversuche des Dottersackendoderms in Form der sog. "Endodermalen Sinus" (DUVAL), deren Erscheinungsbild an primitive Glomeruli (SCHILLER) erinnert (191).

Der Tumor ist als hochgradig maligne einzuschätzen (191).

1.3.3 Embryonales Karzinom

Embryonale Karzinome stellen rund 5 % der bösartigen Keimzelltumoren dar (147). Der Tumor befällt Kinder und junge Frauen. Nur ungefähr 10 % kommen bilateral vor.

Makroskopisch hat der Tumor gewöhnlich eine glatte Oberfläche. Seine Konsistenz ist weich, er enthält haemorrhagische, gelblich nekrotische und zystische Bezirke (210, 147).

Mikroskopisch besteht der Tumor aus einem ungeordneten embryonalen Blastem, dessen Zellen im chaotischen Durcheinander nach Art eines azinären, tubulären, papillären oder soliden Karzinoms liegen oder auch sarkomähnliche Anteile bilden. Im Gegensatz zum Teratom ist hier eine typische Differenzierung in Keimblätter nicht einmal andeutungsweise erkennbar (245).

Der Tumor ist hochgradig maligne.

1.3.4 Polyembryom (polyembryonales Embryom)

Dieser sehr seltene Tumor ist eine Abart des embryonalen Karzinoms. Histologisch findet man in einer embryonalen Bindegewebsmatrix oft Hunderte von Gewebsstrukturen, die einer Embryonalanlage im Blastozystenstadium gleichen, mit Keimschild, Amnionhöhle und Dottersack (19). Sie werden als "embryoid bodies" (147) bezeichnet. Polyembryome sind hochgradig maligne.

1.3.5 Chorionkarzinom

Das nicht gestationsbedingte Chorionkarzinom ist eine extrem seltene Geschwulst des Ovars. In der Literatur sind bisher etwa 50 Fälle publiziert. Im 1. - 3. Lebensjahrzehnt tritt es bevorzugt auf.

Es entsteht auf dem Boden eines Teratomkeims im Ovar, ist also teratoiden Ursprungs. Chorionkarzinome, die sich auf dem Boden einer Ovarialgravidität entwickeln, zählen also nicht hierzu, obwohl sich Morphologie und biologisches Verhalten gleichen (245). Möglich ist auch eine Metastasierung eines Chorionkarzinoms einer uterinen oder ektopischen Schwangerschaft (147).

Histologisch findet man Elemente der Zyto- und Synzytiotrophoblasten wie bei den schwangerschaftsbedingten Chorionkarzinomen (19).

Der Tumor ist hochgradig maligne.

1.3.6 Teratome des Ovars

Teratome sind eine sehr häufige Art unter den Ovarialtumoren (15 - 20 % aller Ovarialneoplasmen). Das Häufigkeitsmaximum liegt in der zweiten Lebensdekade (191).

Histogenetisch sind die Teratome omnipotenter Keimzellenherkunft, die sich ekto-, meso- und endodermal in unterschiedlichen Mengenverhältnissen differenzieren und regellos durcheinander gelagert sind (191).

Unreife Teratome bestehen aus embryonalem unreifen Gewebe (Teratoma embryonale), reife Teratome aus differ-

enziertem Gewebe, wie jene des Geschwulstträgers (Teratoma coeatum, gleichaltrig). Die unreifen embryonalen Teratome sind maligne, die reifen benigne Mischformen, die embryonale differenzierte Strukturen enthalten (245).

1.3.6.1 Dermoidzysten

Sie sind sehr häufig (99 % aller Ovarialteratome) und sind unter den kindlichen Ovarialtumoren mit 25 % die häufigste Art. Sie werden in 15 - 20 % bilateral gefunden (191).

Makroskopisch ist der Inhalt des Teratoms als talgähnliche, gelbliche, zumeist mit Haaren durchmengte Masse zu erkennen. An der sonst glatten Tumorrinnenfläche ragt meist nur an einer Stelle ein nußgroßer, solider Gewebshügel vor, dessen Oberfläche von einer meist dicht behaarten Epidermis bedeckt ist und der üblicherweise derbe Knochenspannen und häufig auch Zähne enthält.

Histologisch ist dieser Dermoidzapfen (ROKANSKY'sche Protuberanz) von gut ausgereiften Gewebselementen aller drei Keimblätter aufgebaut, die in einem chaotischen Durcheinander ohne irgendwelche sinnvolle Ordnung nebeneinander liegen (191).

Nur selten, in etwa 1 - 2 %, wird eine sekundär maligne Entartung beobachtet. Theoretisch können alle Malignomarten aus einem zystischen Teratom entstehen, am häufigsten sind aber Pflasterzellkarzinome (191).

1.3.6.2 Struma ovarii

Das Struma ovarii wird am häufigsten im 50. Lebensjahr gefunden. Es macht etwa 2 - 3 % der adulten Teratome aus (191).

Dieser Tumor ist eine Abart des adulten Teratoms. Die Bezeichnung "Struma ovarii" bleibt den Neoplasien vorbehalten, in denen der thyreoidale Gewebsanteil mehr als 50 % beträgt (147). Der Tumor kann auch vollkommen aus thyreoidalem Gewebe bestehen.

Eine maligne Entartung ist extrem selten (99).

1.3.6.3 Karzinoid des Ovars

Karzinoiden machen weniger als 1 % der Ovarialteratome aus (147). Gewöhnlich werden ältere Frauen befallen, die ein von Jugend auf bestehendes Teratom besitzen, aus dem die Karzinoiden entstehen (191). Der Tumor ist meist immer unilateral, bei Bilateralität kann auf Metastasen von anderen primären Karzinoiden geschlossen werden.

Ebenso wie im Verdauungs- und Respirationstrakt führt man auch im Ovar die Karzinoiden auf Wucherungen der sog. enterochromaffinen, gelben bzw. hellen Zellen zurück, die in Teratomen vorkommen können (191).

Ein Sonderfall des Karzinoids ist das Struma Karzinoid, das sowohl Karzinoidstrukturen als auch thyreoidales Gewebe enthält (310).

Makroskopisch bilden die Ovarialkarzinoiden einen oder mehrere, gewöhnlich scharf begrenzte, weißlich-gelbliche solide Knoten in der Wand von zystischen Teratomen oder sie treiben das sonst unveränderte Ovar tumorös auf. Auf der Schnittfläche erscheint das kompakte, fast derbe Gewebe goldgelb bis gelb-braun.

Mikroskopisch imponieren solide Stränge und Nester kleiner epithelialer Zellen ohne wesentliche Kernpolymorphie (245). Das deutlich granuliertes, eosinophile Zytoplasma weist häufig ausgeprägte Verfettung mit Cholestereinschlüssen und markante Grenzen auf. Die argentaaffinen Granula erscheinen bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung goldbraun. Das Stroma ist häufig sklerosiert.

Das Karzinoid wird als "Karzinom von niederem Malignitätsgrad" eingeschätzt. Es weist zwar Infiltration und Metastasen auf, letztere zeigen jedoch ein sehr langsames Wachstum.

1.3.6.4 Differenziertes Teratom (210)

Differenzierte Teratome (ohne Zysten) sind sehr viel seltener als Dermoidzysten. Die Mehrheit dieser, meist unilateralen Teratome, entsteht im zweiten Lebensjahrzehnt.

Makroskopisch sind diese Tumoren solide und zeigen, wenn überhaupt, nur sehr wenige Zysten auf der Schnittfläche. Die Schnittfläche ist bunt, der Tumor ist fest, klein und mit einer Kapsel versehen. Die Kapsel kann gelegentlich infiltriert oder rupturiert sein.

Mikroskopisch sind die Zellkomponenten der drei Keimblätter hoch ausgereift, es ist sogar möglich, daß ein fötusähnliches Gebilde entsteht.

Trotz der hohen Differenzierung besteht immer die Möglichkeit, daß ein solches Teratom Areale mit malignen Zellen enthält.

1.3.6.5 Teratokarzinom (unreifes Teratom)

Dieser Tumor befällt von allem Mädchen und junge Frauen. Er macht weniger als 1 % der Ovarialteratome aus (191) und kommt nur in 10 % der Fälle bilateral vor.

Makroskopisch handelt es sich um einen rasch wachsenden, gelegentlich zystischen, nicht sehr derben Tumor. Die Schnittfläche erscheint sehr bunt, mit grau-weißen, gelbbraunen, roten und blauen Arealen in dem zumeist soliden, gelegentlich auch schleimigen oder kleinzystischen Gewebe (191).

Mikroskopisch sind Gewebselemente aller drei Keimblätter vorhanden, wobei epitheliale Elemente überwiegen (191). Die Zellpopulationen haben unterschiedliche Reifegrade und liegen in chaotischem Durcheinander.

Der Tumor gilt umso maligner, je unreifer seine Gewebstrukturen in Erscheinung treten (15, 102).

1.4 Gonadoblastom

Diese Tumoren sind sehr selten und befallen in 40 % der Fälle beide Ovarien (210). Sie treten fast nur bei Frauen mit phänotypisch weiblichem, chromosomal männlichem Erscheinungsbild und dysgenetischen Gonaden sowie mit Genitalmißbildungen auf (19).

Prinzipiell enthält das Gonadoblastom zwei Geschwulstanteile, nämlich aus Keimzellen hervorgegangene (im wesent-

lichen Dysgerminom) und aus dem Keimstrang entstandene Strukturen (Granulosa-, Sertoli-, Leydig-Zellstrukturen). Die verschiedenen Zellarten können unterschiedlich verteilt sein. Der Tumor weist disseminierte Verkalkungsherde auf (210).

Selten kommt es zur malignen Entartung des Keimzellanteils.

1.5 Unklassifizierte Tumoren (210)

Es gibt immer wieder Tumoren im Ovar, bei denen weder die Tumorzellen noch ihre Wachstumsform einem der zuvor erwähnten ovariellen Tumoren zuzuordnen sind. Diese Geschwülste müssen als "Tumoren unbekannten Charakters" oder als "unklassifizierbare Tumoren" bezeichnet werden.

1.6 Sekundäre Malignome in den Ovarien

Man nimmt an, daß etwa 20 % der Ovarialmalignome metastatischer Genese sind. Es handelt sich meist um Karzinommetastasen. Die Primärtumoren der Ovarialmetastasen befinden sich vor allem im Bereich des Korpus uteri, weniger oft im Gastrointestinaltrakt und schließlich auch in der Mamma (94, 126, 216).

Die Mehrzahl der metastatischen Ovarialtumoren ist bilateral entwickelt (70 - 90 %). Befallen sind Frauen aller Altersstufen (191).

Die bevorzugte Lokalisation von Implantationsmetastasen an den Ovarien (Implantation von Tumorzellen, die durch das Lumen der Tuben transportiert werden) wird durch die zahlreichen Aufbrüche der Ovarialoberfläche im Rahmen der Ovulationen begründet. Diese Impfmetastasen entstehen oberflächlich im Gegensatz zu den lymphogenen und haematogenen Tumorabsiedelungen, die im Zentrum der Ovarien, um den Hilus, und vielfach multizentrisch in Erscheinung treten. Das auffallend häufige Vorkommen von Ovarialmetastasen erklärt man sich durch die besonders intensive Durchblutung dieses Organs.

Im gynäkologischen Sprachgebrauch werden häufig alle metastatischen Ovarialgeschwülste, ungeachtet ihrer

Herkunft und Morphologie als "KRUKENBERG-Tumoren" bezeichnet. Manche zählen nur metastatische muzinöse Adenokarzinome in den Ovarien dazu. Einige Autoren grenzen diesen Begriff noch stärker ein. Sie verstehen nur jene Geschwülste darunter, die ursprünglich 1886 von KRUKENBERG beschrieben wurden. Es handelt sich dabei um epitheliale Tumoren, die Ovarialmetastasen von primären Geschwülsten des Magen-Darm-Traktes darstellen (256). 80 % dieser KRUKENBERG-Tumoren haben ihren Ursprung im Magen, bei den restlichen 20 % ist der Primärtumor im Dünndarm, der Gallenblase, dem Colon oder in den Brustdrüsen lokalisiert.

2. Häufigkeit

Bei ENGELER (62) wurden 568 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom im Zeitraum von 1950 - 1971 behandelt. Während der 21 Jahre ergab sich eine geringe relative Zunahme der Ovarialkarzinome, relativ im Verhältnis zu den übrigen Genitalkarzinomen, die an der Klinik behandelt wurden. Diese Feststellung wurde auch von anderen Autoren gemacht (228, 132). Ob eine echte Zunahme erfolgte, ist fraglich, da infolge der altersmäßigen Umschichtung der Bevölkerung mehr Frauen ins Realisationsalter eines Ovarialkarzinoms kommen als in früheren Jahrzehnten.

Nach NOLTENIUS (2 C) ergeben sich folgende prozentuale Häufigkeiten der malignen Ovarialgeschwulste:

- 2 - 3 % aller Ovarialtumoren sind maligne
- 25 % der Ovarialtumoren sind Metastasen von anderen Primärtumoren
- 5 - 10 % aller malignen Tumoren bei Frauen sind maligne Ovarialtumoren
- 20 % aller malignen Tumoren des weiblichen Genitaltrakts sind Ovarialtumoren

2.1 Häufigkeit einzelner Tumorarten

Ovarialtumoren können einseitig oder doppelseitig auftreten. Je nach Geschwulsttyp überwiegt die uni- oder bilaterale Entwicklung. Die richtige Einschätzung des Risikos einer doppelseitigen Geschwulstentwicklung ist bei jüngeren Patientinnen von großer klinischer Bedeutung. So ist es bei einem vorwiegend einseitig auftretenden Geschwulsttyp noch am ehesten möglich, das gegenseitige Ovar zu belassen (s.a. Kap. 10 (Therapie)).

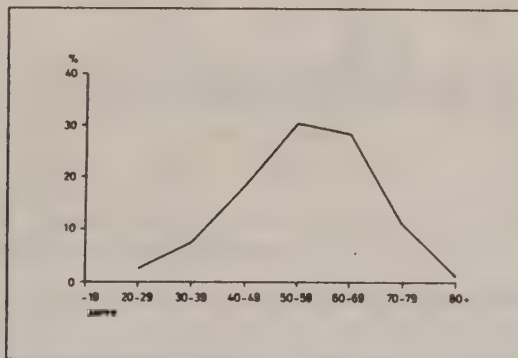
Auf die Häufigkeit und Bilateralität der einzelnen Tumoren wurde auch schon im 1. Kapitel eingegangen.

2.2 Häufigkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter

Obwohl bösartige Ovarialtumoren vorwiegend nach der Meno-

pause auftreten (69 % (62)), bleibt keine Altersgruppe verschont. Die größte Häufung findet man jedoch zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr, der kritische Anstieg beginnt jedoch schon um das 40. Lebensjahr. WYNDER et al. (330) unterteilten ihre 150 Ovarialkarzinom-Patientinnen in Fünfjahresgruppen und fanden, daß fast 25 % im Alter von 45 - 49 Jahren waren. Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe betrug 52 Jahre. SCHENKER et al. (255) gruppieren ihre 746 aus den Jahren 1960 - 1965 stammenden Fälle in Zehnjahresaltersgruppen. Über ein Drittel dieser Fälle von Ovarialkarzinomen waren in der Altersstufe 45 bis 54 Jahre, mit einem Durchschnittsalter von 53,8 Jahren. In der Untersuchung von ENGELER (62) ergab sich die Altersverteilung nach Abb. 3

Abbildung 3



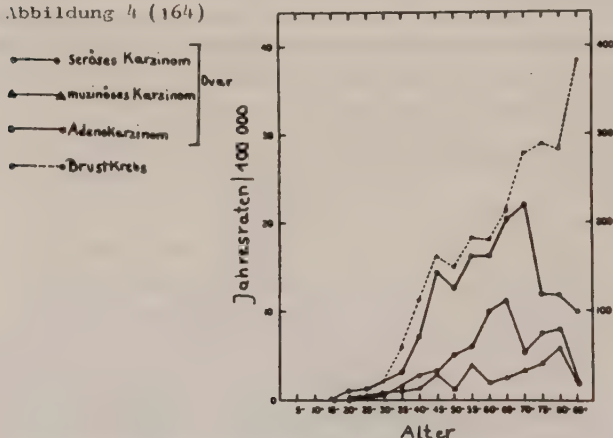
Die Verteilung von Ovarialkarzinomen nach Jahresgruppen (in%)
ENGELER (62)

2.3 Häufigkeit einzelner Tumorarten in Abhängigkeit vom Lebensalter

Bei muzinösen und serösen Karzinomen ergeben sich bezüglich der Inzidenzraten bestimmte Altersverteilungen (Abb.4). Dabei zeigen sich im Alter von 30 - 70 Jahren Übereinstimmungen im Kurvenverlauf des Mammakarzinoms und des serösen Karzinoms des Ovars (obwohl das Mammakarzinom ungefähr zehnmal häufiger ist). Bei beiden

Kurven zeigt sich im Alter zwischen 50 und 54 Jahren ein "Einbruch", ein Phänomen, das für das Mammakarzinom charakteristisch ist und in vielen anderen Serien gefunden wird (173). Jedoch werden seröse Ovarialkarzinome oft auch bei jungen Frauen gefunden, während das Mammakarzinom in diesem Alter extrem selten ist. Epitheliale Neoplasien des Ovars sind vor der Menarche selten, aber ihre Zahl steigt danach schnell deutlich an (213, 159). Die Inzidenzraten des Mammakarzinoms steigen bei Frauen in höherem Alter weiter an, beim Ovarialkarzinom ist das nicht der Fall.

Abbildung 4 (164)



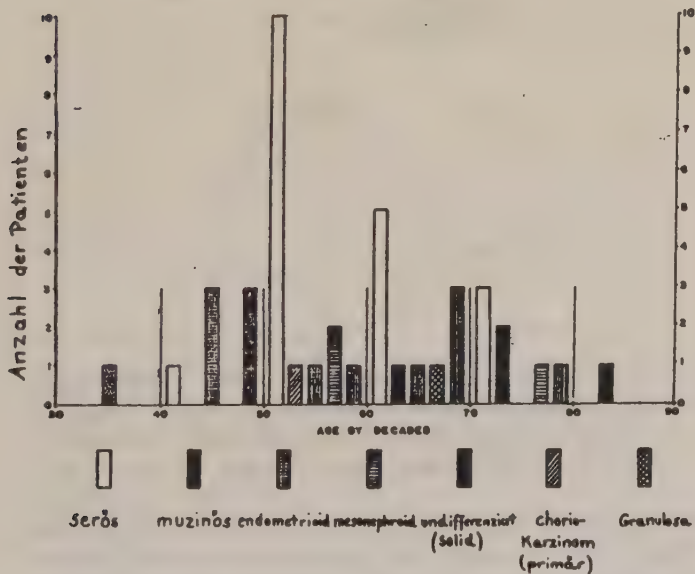
Altersabhängigkeit maligner Tumoren der Frau

In einer anderen Untersuchung wird die Altersverteilung einiger Haupttypen des Ovarialkarzinoms dargestellt.

Die 19 serösen Zystadenokarzinome erschienen in einer weiten Altersspanne; das Durchschnittsalter betrug bei der Operation 59,1 Jahre. Die 6 endometroiden Karzinome tendierten dazu, ungefähr ein Jahrzehnt früher zu erscheinen (Durchschnittsalter 51,1 Jahre), und die 4 muzinösen Zystadenokarzinome mehr als ein Jahrzehnt später (Durchschnittsalter 72,5 Jahre). Drei Patientinnen mit mesonephroidem Karzinom hatten ein Durchschnittsalter

von 61,7 Jahren. Das Alter von acht Patientinnen mit undifferenziertem solidem Karzinom erstreckte sich über eine weite Zeitspanne (von 40 - 76 Jahren).

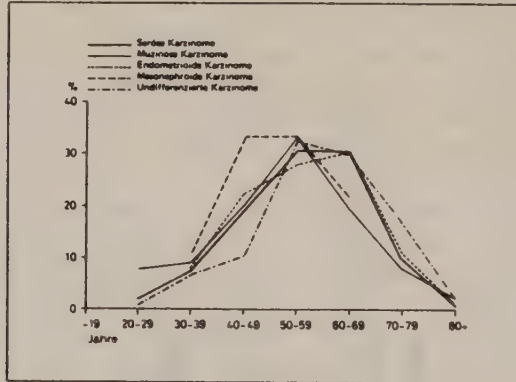
Abbildung 5 (25)



Altersverteilung einiger Haupttypen des Ovarialkarzinoms

Bei der Untersuchung von ENGELER (62) ergab sich folgende Kurve der Altersverteilung epithelialer Ovarialgeschwülste:

Abbildung 6 (62)



In der Kindheit sind die meisten Ovarialvergrößerungen auf nichtneoplastische Zysten zurückzuführen. Tumoren, die ihren Ursprung in den Keimzellen oder im sexuell differenzierten Mesenchym haben, machen in der Kindheit 5 und 10 % der ovarialen Läsionen aus (309). Mit fortschreitendem Alter werden Tumoren des sexuell differenzierten Mesenchyms und des Epithels besonders nach dem Einsetzen der Menarche häufiger (23). In der Altersgruppe von 10 - 14 Jahren machen Tumoren des sexuell differenzierten Mesenchyms 5 - 10 % aus, epitheliale Tumoren dagegen ca. 25 % der Ovarialneoplasien. Nach der Pubertät verschieben sich die Zahlen zugunsten der serösen und muzinösen Zystadenome.

Tab. 1 gibt die Ergebnisse einer Untersuchung von 648 Kindern mit Ovarialtumoren wieder.

Tabelle 1

Ovarialtumoren bei 648 Kindern: Altersverteilung bei verschiedenen histologischen Tumortypen

Alter	0-4 (%)	5-9 (%)	10-14 (%)	15-17 (%)
Keimzelltumoren	31 (40)	81 (62)	132 (72)	126 (49)
Tumoren des sexuell differ- enzierten Nesen- chymus	37 (48)	39 (30)	15 (08)	40 (16)
Epitheliale Tumoren	4 (05)	7 (05)	30 (16)	71 (28)
Gemischte Tumoren	<u>5 (06)</u>	<u>3 (02)</u>	<u>7 (04)</u>	<u>20 (08)</u>
Gesamt	77	130	184	257

2.4 Geographische Verteilung

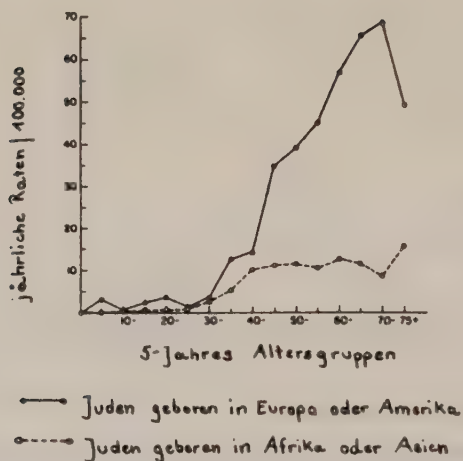
Die internationalen Inzidenzraten der malignen Ovarialgeschwülste sind schwierig zu vergleichen, da noch große Unterschiede bezüglich der Klassifizierung bestehen. Besonders der Vergleich von weniger häufigen Ovarialneoplasien ist erschwert.

Zur geographischen Pathologie seien die Neuerkrankungen an primärem Ovarialkarzinom beigezogen, wie sie von der UICC (Union internationale contre le cancer) 1970 veröffentlicht wurden, Indizes in Abhängigkeit vom Alter und bezogen auf 100 000 der weiblichen Bevölkerung des entsprechenden Landes (Tab. 2).

Bezüglich der geographischen Pathologie fallen zwei Befunde besonders deutlich auf:

- 1.) Das Ovarialkarzinom ist das häufigste Genitalmalignom unter der jüdischen Bevölkerung in Israel, die Mortalität während der Fünfjahresperiode von 1960 - 1965 war bei Jüdinnen europäisch/amerikanischer Herkunft dreimal höher im Vergleich zu Frauen mit afro/asiatischer Herkunft (255).

Abbildung 7 (1951)



- 2.) Die Morbidität an Ovarialkarzinomen ist in Japan äußerst niedrig, analog den Verhältnissen beim Korpuskarzinom; die Untersuchungen der Todesursachen von Emigrantinnen aus Japan in den Vereinigten Staaten zeigen, daß die Mortalität an Ovarialmalignomen unter diesen Emigrantinnen und ihren Töchtern im Anstieg begriffen ist (95).

Tabelle 2 (62)

Neuerkrankungen an primärem Ovarialkarzinom in Abhängigkeit vom Alter, bezogen auf 100 000 der weiblichen Bevölkerung des entsprechenden Landes

Jahr	Bevölkerungsgruppe	Anzahl gemeldete Neuerkran- kungen	Alter							
			0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
1962-1966	Colombia, Calif.	95	2,2	4,7	14,8	34,5	64,0	63,2	27,4	20,0
1960-1966	USA, El Paso, Texas, latin.	33	4,2	5,1	7,5	17,9	51,3	84,0	52,9	98,5
1960-1966	USA, El Paso, Texas, nichtlatin.	54	0	3,8	7,7	31,3	77,2	63,4	72,1	76,1
1964-1966	DDR	5 075	1,2	4,2	12,6	38,2	71,6	87,5	87,6	51,2
1956-1959	S. Afr. Cape, farbig	30	0,6	12,8	14,1	19,1	12,0	13,7		
1956-1959	S. Afr. Cape, weiss	59	2,0	14,9	26,5	16,6	29,8	28,6		
1963-1966	Canada, Quebec	768	1,4	2,8	10,6	26,1	41,2	62,6	47,5	24,9
1958-1962	Dänemark	2 077	0,9	3,6	12,6	46,5	82,5	107,7	110,9	45,6
1960-1964	USA, Calif., Alameda, farbig	29	3,9	5,1	9,2	26,8	61,5	69,0	82,5	232,6
1960-1964	USA, Calif., Alameda, weiss	320	2,1	6,7	12,7	43,2	69,2	87,9	106,5	97,2
1965-1966	Polen, Kattowitz	228	2,1	1,5	4,7	18,6	40,4	36,4	15,7	
1965-1966	Polen, Krakau	178	1,4	4,8	7,1	27,1	38,8	40,6	13,3	
1964-1966	Indien, Bombay	181	1,1	1,9	6,4	19,9	27,8	56,5	58,9	16,3
1960-1965	Nigeria, Ibadan	57	0,6	3,4	6,0	32,7	56,5	47,5	0	0
1966	Japan, Okoyama	27	1,0	2,8	1,6	5,3	24,5	18,2	4,9	21,0
1962-1964	Japan, Miyagi	50	1,0	3,7	2,8	7,1	9,1	11,5	5,1	6,1
1962-1965	Schweden	3 212	2,7	5,9	16,5	52,3	82,3	105,4	116,5	84,3
1964-1966	Norwegen	926	2,4	6,2	8,8	35,0	70,5	93,1	99,0	66,6
1962-1965	Finnland	1 135	2,2	4,7	12,4	34,7	51,5	82,8	77,5	57,2
1963-1966	England, Liverpool	898	1,2	3,8	8,7	38,7	51,0	81,3	81,3	
1963-1965	USA, Connecticut	585	2,3	3,3	13,7	36,5	71,7	75,6	91,1	82,5
1960-1966	Israel, Nichtjuden	15	0,9	1,3	6,6	14,0	0	26,6	20,0	
1960-1966	Israel, Juden	36	1,4	1,4	10,9	13,8	32,6	91,9	35,3	

3. Ätiologie

3.1 Präkanzeröse Veränderungen

3.1.1 Endometriose

In den Ovarien vieler Frauen, besonders im 4. und 5. Lebensjahrzehnt, wenn die Anzahl der Erkrankungen an epithelialen Neoplasien am stärksten ansteigt, können Endometrioseherde beobachtet werden. So ist es nicht überraschend, daß 7,6 % der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom eine erkennbare Endometriose haben, obwohl nur gelegentlich beobachtet wird, daß Karzinome in solchen Herden entspringen (102,264). Außerdem müssen Karzinome, die mit einer Endometriose vergesellschaftet sind, nicht immer vom endometrioiden Typ sein. ("endo-metrioid" bezieht sich nur auf die histologischen Strukturen, die denen des Adenokarzinoms ähneln, die im Endometrium des Uterus ihren Ursprung haben. Ein Ursprung in der Endometriose ist nicht mit einbegriffen). Adenokarzinome können auch ihren Ursprung in Endometrioseherden haben, die außerhalb des Ovars liegen, ein Hinweis darauf, daß endometrioides Gewebe, gleich welcher Lokalisation, auf karzinogene Stimuli ansprechen kann. Man weiß noch wenig über die demographischen Charakteristiken von Frauen mit Endometriose, außer daß Infertilität häufig auftritt. (In einigen Studien wurde auch über die relative Infertilität von Frauen mit Ovarialkarzinomen berichtet.)

3.1.2 Ovarialzysten

Zysten, die durch Einwachsen von Oberflächenepithel (epitheliale Inklusionszysten) entstehen, sind von speziellem Interesse bei der Erforschung der ovarialen Karzinom-Ätiologie, weil epitheliale Neoplasmen gelegentlich Zellen entspringen, die diese Zysten auskleiden. (Diese Zellen können sowohl denen des Oberflächenepithels als auch denen des Endometriums ähneln.)

Außerdem kommen Inklusionszysten am häufigsten in dem Alter vor, in dem die Zahl der Erkrankungen an epithelialen Neoplasmen am stärksten zunimmt. Der Stimulus für die Bildung von Inklusionszysten ist nicht bekannt.

Tubuläre Adenome bei Mäusen, die sich durch Einwachsen von ovarialem Oberflächenepithel bildeten, hervorgerufen durch genetische Deletion oder Bestrahlung der Follikel, gingen mit einem erhöhten Plasmaspiegel der Hypophysengonadotropine einher (205). Eine Ansprechbarkeit auf Hormone der serösen Zystadenokarzinome, muzinösen Karzinome und der Karzinome vom endometrioiden Typ wären nicht verwunderlich, da sie dem hormonsensiblen MÜLLER'schen Epithel entspringen.

3.2 Endokrine Einflüsse

3.2.1 Endokrine Funktionsstörungen

Untersuchungen bei 255 Frauen mit bösartigen Ovarialneoplasien verschiedenen histologischen Typs (322, 330) ließen einen Zusammenhang vermuten zwischen anormaler Hormonregulation und -funktion und einem Ovarialkarzinom. Dieser Eindruck ist jedoch schwer zu verifizieren, da die verschiedenen histologischen Typen der Karzinome als eine Einheit angesehen wurden und man sich auf die Angaben der Patientinnen verlassen mußte, da keine klinischen oder Labordokumentationen vorlagen. Es gibt aber einige Anzeichen, die die Hypothese unterstützen, daß gestörte endokrine Funktionen zumindest beim serösen Zystadenokarzinom und vielleicht anderen epithelialen Neoplasmen zur Karzinogenese beitragen:

- 1.) die geringe Anzahl von epithelialen Neoplasmen bei jungen Mädchen vor der Menarche und bei alten Frauen
- 2.) der starke Anstieg der Erkrankungen zur Zeit der Ovarialfunktion
- 3.) gemeinsame Charakteristik mit Mammakarzinomen, bei

denen eine "unausgeglichene" endokrine Funktion evident war (164)

3.2.2 Störungen der Menstruation

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen soll die Menarche früher eintreten als bei normalen Frauen (330). Zyklusstörungen im Sinne von Rhythmus- und Typusstörungen werden gehäuft beschrieben, sowohl in der Anamnese von jugendlichen Patientinnen mit späteren Ovarialkarzinomen als auch bei Frauen, bei denen das Ovarialkarzinom nach der Menopause auftrat (330). Die Häufigkeit der Dysmenorrhoe geben WYNDER et al (330) bei Ovarialkarzinom-Patientinnen als statistisch signifikant erhöht an (52 %) gegenüber einer Kontrollgruppe (35 %). Bei der häufig vorkommenden Hypermenorrhoe mit Abgang von Koagula ist zudem das Alter der Ovarialkarzinom-Trägerin in Betracht zu ziehen, in dem sich zwischen 40 und 60 Jahren gehäuft myomatöse Veränderungen finden.

3.2.3 Ovarial- und Mammakarzinom

Beobachtungen von Frauen mit multiplen primären Neoplasien unterstützen die Behauptung, daß dem Ovarial- und Mammakarzinom gemeinsame ätiologische Faktoren zugrunde liegen (259, 258). Frauen mit einem Mammakarzinom entwickeln zweimal so häufig ein primäres Ovarialkarzinom, und Frauen mit einem Ovarialkarzinom erkranken viermal so häufig an Brustkrebs. Bei Bevölkerungsgruppen, die gegenüber Brustkrebs empfänglich sind, fand man erniedrigte Urinspiegel an Östriol/Östronöstradiol (172, 155). Wegen der epidemiologischen Übereinstimmungen wären ähnliche Werte auch beim Ovarialkarzinom zu erwarten. Eine Studie der Urin-Östrogen-Werte bei 31 Patientinnen mit malignen Neoplasien nach der Menopause ergab tatsächlich erhöhte Werte bei 14 dieser Frauen (60). Dieses Ergebnis ist aber nicht allzu aussagekräftig, da diese Neoplasmen wahrscheinlich nicht nur durch Hormone beeinflußt werden, sondern auch selbst auf den Hormonhaushalt

wirken können.

3.2.4 Ovarial- und Endometriumskarzinom

Beim Ovarial- und Endometriumskarzinom fallen die Zusammenhänge nicht so auf wie beim Ovarial- und Mammakarzinom. Doch gibt es hier einige Hinweise auf gemeinsame ätiologische Faktoren. Beide Karzinomarten kommen gehäuft bei Frauen mit gleichem Familienstand und gleicher Parität vor. Allerdings fand man nur ein gehäuftes Zusammentreffen von Adenokarzinomen des Endometriums mit endometrioiden Adenokarzinomen des Ovars. Gemeinsamkeiten bei anderen histologischen Typen ovarialer Neoplasien sind nicht beschrieben. Hyperplasien des Endometriums können auch als Folge von östrogenproduzierenden Neoplasmen des Ovars entstehen (93). Es ist aber nicht erwiesen, ob solche "stimulierten" epithelialen Hyperplasien dazu neigen, maligne zu entarten.

3.2.5 Parität

Der "protektive" Effekt von Schwangerschaften, der beim Mammakarzinom postuliert wurde, wurde bisher beim Ovarialkarzinom noch nicht offensichtlich. WYNDER et al (330) fanden keine signifikanten Unterschiede von Familienstand und Schwangerschaften zwischen Ovarialkarzinom-Patientinnen und der Kontrollgruppe. Andere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Ovarialkarzinom-Trägerinnen häufiger kinderlos sind als Frauen in der allgemeinen Bevölkerung, wobei der Prozentsatz zwischen 20 und 38 % angegeben wird. Bei israelischen Frauen mit Ovarialkarzinomen zeigen sich Parallelen zu Patientinnen mit Mammakarzinomen bezüglich des ledigen Familienstandes, der späten ersten Schwangerschaft und relativer Infertilität (285). Pariafrauen, die gewöhnlich später eine erste Schwangerschaft haben als andere Frauen in Bombay, weisen auch vergleichsweise höhere Erkrankungszahlen auf an Mamma-, Ovarial- und Endometriumskarzinomen und niedere an Cervixkarzinomen (121). Auch bei Nonnen, im

Vergleich zur übrigen Bevölkerung, kann man dieses Phänomen beobachten (76).

Bei all diesen Untersuchungen wurde nicht zwischen einzelnen histologischen Typen differenziert, sodaß selektive Einflüsse nicht unterschieden werden konnten.

3.3 Allgemein konstitutionelle Begleitpathologie

Diabetes und Hypertonie, beim Korpuskarzinom zwei Leitsymptome zur Charakterisierung der übergewichtigen Risikopatientin, sind bei Ovarialkarzinom-Trägerinnen weit weniger häufig vorhanden (62).

3.4 Hereditäre Faktoren

"Krebsfamilien" nach LYNCH (170) wurden bis heute vor allem bei Adenokarzinomen des Endometriums und des Colons gefunden (277). 1969 beschrieben LEWIS und DAVISON (157) eine Familie, in der fünf Schwestern und ihre Mutter Ovarialkarzinome hatten. LI et al (158) führen eine angelsächsische Familie auf mit sieben serösen Ovarialkarzinomen in drei Generationen. Der Stammbaum ließ keine eindeutigen Schlüsse in Bezug auf den Übertragungsmodus zu, konnte aber am ehesten mit dominanter Übertragung des Tumors erklärt werden, bei verschieden ausgeprägter Penetranz. Bei den Männern der Familie wurden anscheinend keine Hodentumoren gefunden.

Bis jetzt sind zwei autosomal dominant vererbte Erkrankungen bekannt, die bevorzugt mit einem Ovarialkarzinom einhergehen. Die Ursache dafür ist unbekannt.

Bei der ersten Erkrankung, dem PEUTZ-JEGHERS-Syndrom (265) handelt es sich um eine diffuse Dünndarmadenomatose mit mukokutaner Pigmentierung. Hier besteht ein verhältnismäßig hohes Risiko (5 - 14 %), daß sich eine Neoplasie am Ovar entwickelt, die manchmal mit einer Endometriums-hyperplasie einhergeht. Diese Neoplasien sind von einem bestimmten histologischen Typ. Es handelt sich um eine gutartige Variante der stromalen Gonadentumoren, die weder in den ovariellen noch testikulären Gewebstyp

eingeordnet werden kann und als "Gonadentumor mit ringförmiger tubulärer Struktur" ("Sex cord tumour with annular tubules") klassifiziert wird.

Bei der zweiten Erkrankung handelt es sich um das Basalzellular-Syndrom. Hier entwickeln sich zusätzlich zu den klassischen Erscheinungen (Zysten im Kieferknochen, multiple Basaliome und Knochenanomalien) gutartige Fibrome der Ovarien oder, weniger häufig, Neoplasmen anderer Zelltypen (17).

Bei Patienten mit weiblichem Phänotyp, die jedoch ein Y-Chromosom besitzen (46 XY-Genotypen oder Mosaike), entwickelt sich häufig eine bestimmte Geschwulst, das Gonadoblastom (223).

Beim TURNER-Syndrom (45 XO-Genotyp) findet man dagegen selten Neoplasien in den unterentwickelten Gonaden (Mosaike 45 XO/46 XX ausgenommen).

Auch bei der Lymphozytenuntersuchung von Patienten mit denselben histologischen Typen eines Ovarialkarzinoms wurden keine übereinstimmenden Chromosomenanomalien entdeckt.

Andere Faktoren, die für Ovarialneoplasien prädisponieren könnten, z.B. Blutgruppe A (193) oder das Schmeckvermögen von Phenylthiocarbamid, erfordern noch eingehendere Untersuchungen.

Auch immunologische Faktoren könnten einen ätiologischen Anhaltspunkt bieten (s.a. 10.5 Immuntherapie).

3.5 Umweltfaktoren

Da Frauen, die in hochindustrialisierten Räumen leben, am häufigsten von malignen Ovarialneoplasien befallen werden, liegt der Verdacht nahe, daß es sich bei physikalischen oder chemischen Industrieprodukten um die Hauptursache, zumindest für epitheliale Neoplasien, handelt. Eine Ausnahme macht hier das hochindustrialisierte Japan, dessen Inzidenzraten des Ovarialkarzinoms zu den niedrigsten der Welt zählen. Japanerinnen, die in die USA immigriert sind und ihre Nachkommen, weisen wesentlich höhere Erkrankungszahlen auf (162).

3.5.1 Strahleneinwirkung

Von besonderem Interesse ist die Frage der Tumorinduktion durch Röntgenbestrahlung. Sie kann zwar bei Nagetieren Neoplasmen des Ovars erzeugen, aber ihre tumorinduzierende Wirkung auf menschliche Ovarien ist strittig.

SPERT (290) stellte fest, daß nur zwei Patientinnen von 958 röntgenkastrierten Frauen später ein Ovarialkarzinom entwickelten. Auch WEST (323) konnte keine direkte Beziehung zwischen Bestrahlung und Ovarialkarzinom feststellen. STAUDER (280) verfolgte 735 Patientinnen über einen Zeitraum von 10 - 24 Jahren, die insgesamt 625 r mit dem Ziel der Kastration erhalten hatten, bzw. weniger als 625 r, wenn nur die vorübergehende Unterbrechung des Menstruationszyklus erreicht werden sollte. Vier dieser Frauen entwickelten ein Karzinom des Ovars, ein Prozentsatz, der der Inzidenz in derselben Altersstufe der weiblichen Bevölkerung entsprach. Auch Bestrahlungsdosen, die sonst in anderen Organen maligne Neoplasmen erzeugen würden, reichten nicht aus, diese im Ovar zu induzieren (194).

LINDOP (162) sprach sich für den Zusammenhang von Strahlentherapie des Beckens und erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms aus. In einer Studie von 262 Ovarialkarzinom-Patientinnen, die PARKER et al (268) aufführen, gaben 17 Patientinnen eine radiotherapeutische Anamnese an.

Tatsächlich bedarf die Frage der Tumorinduktion durch Bestrahlung für die menschlichen Ovarien noch längerfristiger Untersuchungen.

3.5.2 Chemische Karzinogene

3.5.2.1 Anthrakene

Einige chemische Karzinogene, wie 20-Methylcholantren und 7,12-Dimethylbenzanthracen, sind in der Lage, Ovarialneoplasien bei Nagetieren zu erzeugen (308), aber daß diese

Beobachtungen auf den Menschen übertragbar sind, ist nicht bewiesen. Spezifische Verbindungen, die sich besonders auf das Ovar karzinogen auswirken, wurden bisher nicht gefunden. Auch bei den relativ wenigen Frauen, die häufig Umgang mit antrakenhaltigen Stoffen haben, die sonst Karzinome der Haut oder anderer Organe verursachen, hat man kein gehäuftes Auftreten von Ovarialkarzinomen festgestellt (110).

3.5.2.2 Asbest und Talk

GRAHAM und GRAHAM (88) fanden in 6 von 12 menschlichen Ovarien mit proliferativen Veränderungen oder mikroinvasiven Karzinomen bei asbestexponierten Patientinnen Fremdkörpergranulome mit intakten Kristallen. Der Nachweis von Asbestkristallen ist jedoch schwierig. Nach GRAHAM (90) könnte das Karzinom des Peritoneums, das bei Frauen beobachtet wird, die 20 - 40 Jahre vorher Asbestexpositionen durchgemacht haben, durch echte Asbestkarzinogenese in den Ovarien erklärt werden.

Die Untersuchungen müssen noch durch weitere histologische und chemische Untersuchungen geklärt werden, was jedoch dadurch erschwert wird, daß die Zahl der Frauen, die dafür infrage kommen, sehr klein ist. Außerdem ist die Unterscheidung schwierig zwischen einem primären Ovarialkarzinom mit Peritonealzelleinschlüssen und Mesotheliomen, die ihren Ursprung im Peritoneum haben, da beide Neoplasien kaum von einander zu unterscheiden sind.

Durch spezielle Techniken konnten in Neoplasien des Ovars und des Uterus Partikel gefunden werden, mit den mikroskopischen Merkmalen von Talk. Talk selbst wurde bisher nicht als karzinogen angesehen und ausreichende Untersuchungen wurden dadurch sehr erschwert, daß handelsüblicher Talk oft durch Asbestpartikel verunreinigt ist. So wurden bei Männern mit Talkexposition gehäuft Neoplasmen der Lunge, Pleura, des Peritoneums und des

Gastrointestinaltrakts beobachtet (141), also an Organen; die auch bei Asbestexposition karzinomgefährdet sind.

Im Tierversuch ist es gelungen, durch gleichzeitige Verabfolgung von Progesteron oder Östrogen mit Talk oder Asbest neoplasmaartige Proliferationen des Oberflächenepithels der Ovarien zu erzeugen (220). Diese Ergebnisse erhärten den Verdacht, daß Asbest und Talk ätiologische Faktoren des Ovarialkarzinoms sind.

Asbest und durch Asbest verunreinigter Talk sind in der Umwelt weit verbreitet. Asbestfasern verunreinigen Luft, Wasser, Nahrungsmittel und Getränke. Sie können die Darmwände von Ratten penetrieren und sind 2 - 4 Tage später im Blut, Omentum und anderen Organen nachzuweisen (234). So können diese Partikel Zugang zur Peritonealhöhle und zu den Ovariepithelien bekommen. Auch durch die Anwendung von Talkumpuder im Genitalbereich könnte Asbest in die Peritonealhöhle und an die Ovarien gelangen.

3.5.2.3 Exogene Hormone

Bis jetzt liegen noch keine Angaben vor, in wieweit sich Hormone, vor allem Östrogene, die in Medikamenten, Kosmetikprodukten, verschiedenen Insektiziden (einschließlich DDT), Herbiziden und anderen Verbindungen enthalten sind, ätiologisch auf das Ovarialkarzinom auswirken. Einige dieser Substanzen können Neoplasien bei Nagetieren, hauptsächlich der Leber, erzeugen, aber über Ovarialneoplasien wurde nicht berichtet. Sicher ist, daß das Oberflächenepithel und andere Zellen des Ovars auf hormonelle Stimulationen reagieren (s.a. Kap. 10 Therapie), aber ob es dabei zu Neoplasien kommen kann, ist nicht erwiesen.

In einem Fall (326) wird jedoch ein testosteronproduzierender Granulosazelltumor geschildert, der sowohl in-vivo als auch in-vitro auf Gonadotropine anspricht. In-vivo fiel auf, daß die Patientin auf orale Kontra-

zeptiva (Suppression der Gonadotropine) mit einem Abfall des Testosteronspiegels reagierte, was auf die Beeinflussung des Tumors hinweist. Außer dem eben geschilderten Fall ergab sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Kontrazeptiva und der Entstehung von Ovarialkarzinomen. Es wäre jedoch denkbar, daß sich aus der geringeren Parität ein Langzeiteffekt ergibt (59) (s.a. 3.2.5 Parität).

Hormonelle Einflüsse könnten auch bei der Ernährung als ätiologischem Faktor eine Rolle spielen. Es wäre denkbar, daß im Darm aus fäkalen Steroiden durch die Einwirkung bakterieller Enzyme östrogenartige oder vielleicht karzinogene Steroide entstehen (105). Dieser Mechanismus würde die unterschiedlichen Ovarialkarzinomraten in verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten erklären.

3.5.2.4 Antikonvulsiva

Die unterschiedliche Fähigkeit Antikonvulsiva zu metabolisieren oder die mögliche Interferenz mit Karzinogenen könnte das ungewöhnliche Auftreten von Tumoren in Ovarien von epileptischen Kindern erklären (159,260). Eine Untersuchung von 9136 stationär behandelten Epilepsie-Patienten, die in einer Langzeit-Therapie mit Antikonvulsiva behandelt wurden, ergab jedoch keine außergewöhnlichen Inzidenzraten von Neoplasmen jeglichen Typs (43).

3.6 Viren

Bis jetzt sind Versuche erfolglos geblieben, Viren aus Zellkulturen von Ovarialtumoren zu isolieren (106). Bei Tieren konnten durch onkogene Viren keine Neoplasien der Ovarien induziert werden. Nur in einem Bericht wird das Auftreten von virusartigen Partikeln in einem virilisierenden Sertoli-Leydig-Zelltumor des Ovars beschrieben (203).

Die Suche bei Ovarialtumorträgern nach Viruserkrankungen

blieb bis jetzt erfolglos. In den Seren von fünf Frauen mit Ovarialkarzinomen fanden sich keine komplementbindenden Antikörper gegen nichtvirale Herpes simplex und Herpes genitalis Antigene. Bei 13 Frauen mit Ovarialkarzinomen konnten diese Antikörper jedoch nachgewiesen werden (247).

Daß Mumpsviren die Gonaden-Funktion beeinflussen können, zeigen die Berichte über hohe Abort-Raten bei Frauen, die eine Mumps-Erkrankung im 3. Monat ihrer Schwangerschaft bekamen (276). Schlüssige Befunde, die für eine mögliche Onkogenität von Mumpsviren sprechen, haben sich bisher jedoch nicht ergeben (247,82,2).

4. Klassifizierung

Bei der Klassifizierung der malignen, hormonproduzierenden Ovarialtumoren ergeben sich mehrere Probleme (118):

- 1.) der Formenreichtum der vom Ovar ausgehenden Geschwülste wird, bedingt durch die komplizierte Entwicklung der Gonaden, von keinem anderen Organ übertroffen
- 2.) auf dem Ovar sind zahlreiche, nicht neoplastische, tumorartige Läsionen lokalisiert, wie z.B. das Schwangerschaftsluteom, funktionale Zysten (Follikel, Corpus Luteum), Theka-Lutein Zysten und endometrioiden Zysten
- 3.) im Ovar sind häufig Metastasen von malignen Tumoren anderer Organe lokalisiert, vor allem des Gastrointestinaltrakts, des Genitaltrakts und der Brust, die klinisch und histologisch dem primären Ovarialkarzinom ähneln
- 4.) die Ovarialtumoren gleichen histologisch selten ihrem Muttergewebe und sind häufig erheblich entdifferenziert
- 5.) es treten histologische "Mischformen" auf (ungefähr 8 % der malignen Keimzelltumoren sind Kombinationen verschiedener Typen (14))
- 6.) eine Einteilung nach der endokrinen Aktivität ist nicht möglich, da heute angenommen wird, daß fast alle Tumoren des Ovars in der Lage sind, Steroidhormone (manche sogar verschiedene) zu bilden, sodaß eine strenge Unterteilung in hormonaktive und nicht-hormonaktive Tumoren nicht beibehalten werden kann (16)

Das Ziel der "Internationalen Föderation für Gynäkologie und Geburtshilfe" (FIGO) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) war es, die Klassifizierung und Nomenklatur der Ovarialtumoren zu standardisieren (16, 113). Die Einteilung der WHO, die schließlich herausgegeben wurde,

besteht aus 8 Hauptgruppen. Diese histopathologische Einteilung beruht auf dem Histogeneseprinzip. Sie geht von Ähnlichkeitsmerkmalen der Geschwulstzellen mit bestimmten, reifen oder embryonalen, Organzellen aus (zur Histogenese s. Kap.1). Die Einteilung präjudiziert nicht die direkte Ableitung von der gestaltlich ähnlichen Körperzelle, sie zeigt nur die verwandtschaftliche Beziehung anhand gleichartiger Zelldifferenzierungen (281). Zwischen den gutartigen und bösartigen Formen der epithelialen Tumoren steht die Gruppe der proliferierenden Tumoren mit nicht eindeutiger Dignität. Sie werden als "fakultativ bösartige Tumoren" oder "Grenzfälle zur Malignität" ("borderline cases") aufgefaßt. Das Klassifikationschema der WHO ist sehr komplex und deshalb für den klinischen Gebrauch nicht so gut geeignet. Hier empfiehlt sich für eine erste Zuordnung die Einteilung in epitheliale, Stroma-, Keimzell- und metastatische Tumoren.

Tabelle 3

Histologische Klassifikation von Ovarialtumoren (WHO)

I. Epitheliale Tumoren

A. Seröse Tumoren

1. Benigne

- a. Zystadenom und papilläres Zystadenom
- b. Oberflächenpapillom
- c. Adenofibrom und Zystadenofibrom

2. Tumoren von niederer maligner Potenz ("borderline malignancy")

- a. Zystadenom und papilläres Zystadenom
- b. Oberflächenpapillom
- c. Adenofibrom und Zystadenofibrom

3. Maligne

- a. Adenokarzinom, papilläres Adenokarzinom und papilläres Zystadenokarzinom
- b. Oberflächliches papilläres Karzinom
- c. Malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom

B. Muzinöse Tumoren

1. Benigne
 - a. Zystadenom
 - b. Adenofibrom und Zystadenofibrom
2. Tumoren von niederer maligner Potenz ("borderline malignancy")
 - a. Zystadenom
 - b. Adenofibrom und Zystadenofibrom
3. Maligne
 - a. Adenokarzinom und Zystadenokarzinom
 - b. Malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom

C. Endometrioid-Tumoren

1. Benigne
 - a. Adenom und Zystadenom
 - b. Adenofibrom und Zystadenofibrom
2. Tumoren von niederer maligner Potenz ("borderline malignancy")
 - a. Adenom und Zystadenom
 - b. Adenofibrom und Zystadenofibrom
3. Maligne
 - a. Karzinome
 - (1) Adenokarzinom
 - (2) Adenoakanthom
 - (3) Malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom
 - b. Endometrioid-stromale Sarkome
 - c. Mesodermale (MÜLLER) gemischte Tumoren, homologe und heterologe

D. Klarzell (mesonephroide)-Tumoren

1. Benigne: Adenofibrom
2. "borderline malignancy"
3. Maligne: Karzinom und Adenokarzinom

E. BRENNER-Tumoren

1. Benigne
2. "borderline malignancy" (proliferierend)
3. Maligne

F. Gemischte epitheliale Tumoren

1. Benigne
2. "borderline malignancy"
3. Maligne

- G. Undifferenzierte Karzinome
- H. Unklassifizierte epitheliale Tumoren
- II. Tumoren des sexuell differenzierten Mesenchyms
 - A. Granulosa- und Thekazelltumoren
 - 1. Granulosazelltumor
 - 2. Tumoren der Thekom-Fibrom Gruppe
 - a. Thekom
 - b. Fibrom
 - c. Unklassifiziert
 - B. Androblastome: Sertoli-Leydigzell Tumoren
 - 1. Hochdifferenziert
 - a. Tubuläres Androblastom; Sertolizell Tumor (PICK)
 - b. Tubuläres Androblastom mit Lipidspeicherung; Sertolizelltumor mit Lipidspeicherung (LECENE)
 - c. Sertoli-Leydigzell Tumor (tubuläres Adenom mit Leydigzellen)
 - d. Leydigzell Tumor; Hiluszell Tumor
 - 2. Mittlere Differenzierung
 - 3. Niedere Differenzierung (sarcomatoid)
 - 4. Mit heterologen Elementen
 - C. Gynandroblastome
 - D. Unklassifiziert
- III. Lipid (Lipoid)-zell Tumoren
- IV. Keimzelltumoren
 - A. Dysgerminom
 - B. Endodermaler Sinus Tumor
 - C. Embryonales Karzinom
 - D. Polyembryom
 - E. Choriokarzinom
 - F. Teratome
 - 1. Unreif
 - 2. Reif
 - a. Solid
 - b. Zystisch
 - (1) Dermoidzyste (reifes zystisches Teratom)
 - (2) Dermoidzyste mit maligner Transformation
 - 3. Monodermal und hochspezialisiert
 - a. Struma ovarii
 - b. Karzinoid

c. Struma ovarii und Karzinoid

d. Andere

G. Gemischte Formen

V. Gonadoblastom

A. Rein

B. Gemischt mit Dysgerminom und mit anderen Arten
von Keimzelltumoren

VI. Unspezifische Bindegewebstumoren

VII. Unklassifizierte Tumoren

VIII. Metastatische Tumoren

5. Stadieneinteilung

Die exakte Stadieneinteilung ist bei der Einschätzung der Prognose, der Wahl einer optimalen Therapie und zum Vergleich von Heilungsergebnissen verschiedener Kliniken von entscheidender Bedeutung. Dem wurde durch die Aufstellung international geltender Einteilungsregeln durch die FIGO und die UICC (Union International contre le cancer) Rechnung getragen.

FIGO-Klassierung

Stadium I

Wachstum auf Ovar beschränkt

1. Kapsel rupturiert; 2. Kapsel nicht rupturiert

Ia) Wachstum beschränkt auf ein Ovar;

kein Aszites

Ib) Wachstum beschränkt auf beide Ovarien;

kein Aszites

Ic) Wachstum beschränkt auf ein oder beide Ovarien;

Aszites mit Tumorzellen ist vorhanden

Stadium II

Wachstum erstreckt sich auf ein oder beide

Ovarien; Ausbreitung weiter im Becken

IIa) Ausdehnung und/oder Metastasen

auf oder in Uterus und/oder Tuben

IIb) Ausdehnung auf andere Beckenorgane

Stadium III

Karzinomwachstum in einem oder beiden

Ovarien mit ausgedehnter intraperitonealer

Metastasierung im Bereich des Abdomens

(Omentum, Darm, Mesenterium)

Stadium IV

Tumorbefall eines oder beider Ovarien

mit Metastasen außerhalb der Peritonealhöhle

Nach ENGELER (62) besteht der Nachteil der FIGO-Stadieneinteilung in der Tatsache, daß rund 50 % der Ovarial-Tumoren auf das Stadium III entfallen und für die übrigen Fälle drei Gruppen zur Verfügung stehen, die dann zahlenmäßig eher schwach besetzt sind.

1968 hat die UICC auch eine klinische Stadieneinteilung vorgenommen (TNM-System).

Die Einteilung des Tumor (T) nach klinischen Gesichtspunkten ist bei Ovarialtumoren ungeeignet, mit TP wird der bei einer Operation festgestellte Befund herangezogen und die Ausdehnung des Tumors näher umschrieben. Neben dem Vorteil, als System für alle malignen Tumoren zu gelten, hat das TNM-System den Nachteil, daß es bei Ovarialtumoren mit den Lymphknoten einen Metastasentyp berücksichtigt, der bei diesen Tumoren, zumindest in den Stadien I - III von untergeordneter Bedeutung ist. Daß der Aszites, bzw. das Vorhandensein von Tumorzellen im Peritonealexsudat, beim TNM-System nicht berücksichtigt wird, scheint ENGELER (62) ohne Bedeutung, um so mehr als auch beim FIGO-System die Bewertung des Aszites nur in einer Untergruppe (Ausdehnung Stadium Ib) erfolgt und das Vorhandensein von Aszites bezogen auf alle Stadien keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit ergibt (62).

Der Ausbreitungsgrad wird vor jeglicher Therapie beurteilt. Die regionalen Lymphknoten sind die abdominalen, paraaortalen Lymphknoten einschließlich derjenigen, die im Bereich der Nierengefäße liegen.

Einteilung der Ovarialtumoren nach UICC

TP: Ausdehnung des primären Ovarialtumors

TPIS Präinvasives Carcinom (Carcinoma in situ)

TPX Der Tumor kann nicht eingestuft werden (keine Laparotomie)

TP I Tumor beweglich und auf ein Ovar begrenzt

TP II Beide Ovarien befallen, Tumoren beweglich

TP III Uterus und/oder Tuben mitbefallen

TP IV Ausbreitung des Tumors auf andere anatomische Strukturen

N: regionale Lymphknoten

Die pelvinen Lymphknoten sind im allgemeinen nicht beurteilbar, deshalb wird das Symbol NX angewandt. Ein evtl. erhobener histologischer Befund (NX-, NX+) kann bei der Klassifizierung berücksichtigt werden

N0 Keine Veränderung der regionären Lymphknoten im Lymphogramm

N1 Regionäre Lymphknoten sind im Lymphogramm verändert

I: Fernmetastasen

- MO Keine Fernmetastasen
- MI Implantation oder Metastasen vorhanden
 - MIa Metastasen im kleinen Becken
 - MIb Metastasen im peritonealen Raum
 - MIc Fernmetastasen außerhalb der Peritonealhöhle

6. Biochemie und Pathophysiologie

6.1 Hormonproduktion der Androgene und Östrogene

Vorab muß bemerkt werden, daß heute angenommen wird, daß fast alle Tumoren des Ovars in der Lage sind, Steroidhormone zu bilden, sodaß eine strenge Unterteilung in hormonaktive und nicht hormonaktive Tumoren nicht beibehalten werden kann (16). Außerdem hat es sich erwiesen, daß männliche Hormone auch von Zellen der weiblichen Keimdrüse und umgekehrt östrogene Stoffe auch von Hodenzellen gebildet werden können (191). So ist es oft nicht möglich, einen Tumor eine bestimmte Hormonproduktion zuzuordnen. Immer wieder werden Tumoren gefunden, die wider Erwarten eine Ambivalenz der Steroidproduktion zeigen.

6.1.1 Enzymaktive Stromazellen in Ovarialtumoren

MORRIS und SCULLY (200) beobachteten 1958 bei Tumoren die offensichtlich Androgene oder Östrogene produzierten, eine Luteinisation des Tumorstromas, die sie als Ursache für die Hormonproduktion annahmen. Sie klassifizierten diese Tumoren als ovariäre "Tumoren mit 'funktionierendem Stroma'". 1963 beschrieben WOODRUFF et al (327) und PFLEIDERER (227) gleichzeitig im Stroma hormonaktiver Ovarialtumoren Zellen und Zellgruppen mit intensiven Enzymreaktionen. Nach der Entfernung eines hormonbildenden Ovarialtumors konnte immer ein Abfall der Hormonspiegel und eine Zurückbildung der Symptome beobachtet werden. Eine Steroidhormonbildung in Metastasen primärer Ovarialkarzinome ist nicht bekannt, es wurden jedoch hormonaktive Metastasen, besonders des Intestinaltrakts im Ovar beobachtet (262). Selbst Granulosazelltumoren scheinen, wie auch die Granulosa folliculi zur Entfaltung einer Hormonaktivität auf das umgebende Ovarialstroma angewiesen zu sein. Es ist deshalb auch anzunehmen, daß die Steroidhormone nicht im Tumorgewebe selbst, sondern im Stroma des Ovariums synthetisiert werden (303). Inwieweit das Tumorgewebe an der Steroidbildung mitbeteiligt sein kann,

ist noch unklar.

Da sich Blutungen nach der Menopause, glandulär-zystische Hyperplasien oder Virilisierungserscheinungen fast ausschließlich bei Ovarialtumoren mit enzymaktiven Stromazellen finden, liegt es nahe, hier die Bildungsstätte der Steroidhormone zu sehen (303). Dabei wird von PFLEIDERER, TEUFEL (303) und HUGHESDON (111) vermutet, daß in Analogie zur Reifung des Follikels, in dem sich ebenfalls die Theka folliculi unter dem Einfluß der Gonadotropine um die verdrängend wachsende Granulosaschicht herum entwickelt, das Ovarialstroma bei Frauen nach der Menopause in gleicher Weise auf das verdrängende Wachstum eines Tumors mit der Bildung von enzymaktiven Stromazellen reagiert. SCOTT et al (261) vermuteten, daß das Ausmaß der stromalen Reaktion mit der Ausdehnung der epithelialen Oberfläche des Tumors zusammenhängt.

6.1.2 Histochemische Eigenschaften der enzymaktiven Stromazellen

Die sogenannten enzymaktiven Stromazellen (EASC) zeichnen sich durch ein charakteristisches und weitgehend einheitliches Enzym- und Stoffmuster aus (Tab. 4 (303)). Dabei zeigen auch spindelförmige Fibrozyten gelegentlich die charakteristischen Enzymreaktionen, auch die luteinisierten Stromazellen sind z.T. positiv. Eine fast stets positive Sudanschwarzfärbung in den EASC spricht dafür, daß hier regelmäßig Fettsubstanzen vorhanden sind, während das nur gelegentliche Vorkommen von Cholesterin fast ausschließlich auf zytoplasmareiche luteinisierte Zellformen beschränkt ist. Sudanophile Substanzen kommen im Corpus luteum in allen Phasen vor, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß (226). So könnte eine positive Cholesterinreaktion auch in den enzymaktiven Stromazellen auf eine Rückbildung hinweisen (303).

Die verschiedenen Zellformen und das Auftreten von Cholesterin nur in luteinisierten Stromazellen, in Analogie zur Entwicklung des Follikels und des Corpus luteum,

Tabelle 4 (190)

Histochemie der enzymaktiven Stromazellen

	Anzahl der Reak- tionen	Reak- tions- stärke	Positive Reak- tionen (%)	Schwach oder fraglich positive Reaktionen (%)	Negative Reak- tionen (%)
<i>1. Oxydoreduktasen</i>					
NADH-Cytochrom-c-Redukt.	33	+++	97	0	3
NADPH-Cytochrom-c-Redukt.	30	+++	97	3	0
Isocitrat-DH	26	+++	86	4	10
Glucose-6-Phosphat-DH	31	+++	100	0	0
Lactat-DH	30	++	90	7	3
6-Phospho-Gluconat-DH	22	++	81	10	10
Malat-DH	34	++	76	18	6
Cytochrom-Oxydase	19	+	37	16	47
p-OH-Butyrat-DH	31	+	25	43	32
3 β -ol-Steroid-DH	29	+	28	14	58
2-Glycerophosphat-DH	32	+	13	25	62
Glutamat-DH	31	—	10	23	68
Succinat-DH	31	—	0	26	74
17 β -Oestradiol-DH	5	—	0	0	100
<i>2. Hydrolasen</i>					
Alkalische Phosphatase	34	++	50	44	6
Saure Phosphatase	27	—	4	11	85
Aminopeptidasen	39	+	31	18	51
β -Galaktosidase	7	+	29	57	14
ATP-ase	39	—	7	20	73
Glucose-6-Phosphatase	10	—	0	0	100
Aldolase	16	—	0	31	69
5-Nukleotidase	19	—	0	5	95
Unspez. Esterasen	42	+	21	26	53
<i>3. Lipide</i>					
Sudan schwarz B	37	+++	62	16	22
Ölrot O	25	++	56	28	16
Gesamtcholesterin	5	+++ ^a	40	0	60
Scharlachrot	29	++	52	17	31
Ashbell-Seligman	5	—	0	0	100
Baker-Reaktion	5	—	0	0	100
CPR-Reaktion	18	+	5	83	11
Oestrogene	5	—	0	0	100
<i>4. Kohlenhydrate</i>					
PAS-Reaktion	32	—	0	16	84
Best. Carmin	15	—	0	20	80
Alcianblau	24	—	0	21	79
Astrablau	23	—	0	9	91

^a Vereinzelte Zellen.

legt die Vermutung nahe, daß die thecaähnlichen EASC unter bestimmten Bedingungen luteinisiert werden und anschließend der Involution verfallen. Die enzymaktiven Fibrozyten müßten dann entsprechend als Vorstufen der thecaähnlichen Zellen betrachtet werden.

Wie in den hormonbildenden Geweben des Ovars und des Hodens, so findet sich auch in den sog. enzymaktiven Stromazellen in Ovarialtumoren eine sehr starke Reaktion der NADP-abhängigen Isocitrat-, Glucose-6-Phosphat- und 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase, sowie der NADPH-Cytochrom-c-Reductase selbst. Für die Produktion von Steroidhormonen ist genügend frei verfügbares NADPH Voraussetzung (124). Stark positive Reaktionen beim Nachweis von NAD-abhängiger Lactat-Dehydrogenase und NADH-Cytochrom-c-Reductase sind auch in anderen Steroidhormone bildenden Geweben, besonders der Theca interna folliculi und im Gelbkörper bekannt (134, 143).

Zur Bildung von Progesteron, Androstendion, Testosteron und Östrogenen ist nach SMITH u. RYAN (279) eine 3β -ol-Steroid-Dehydrogenase erforderlich. GOLDBERG et al (85) und JONES et al (119) konnten zeigen, daß mit Dehydroepiandrosteron (Δ^5 -Androsten- 3β , 17β -diol) als Substrat dieses Enzym nur in Progesteron-bildenden Geweben (Corpus luteum, Placenta und Nebennierenrinde) nachzuweisen ist, während in Geweben, die Östrogene oder Androgene bilden, nur mit Δ^4 -Androsten- 3β , 17β -diol oder evtl. auch mit Epiandrosteron, aber nicht mit Dehydroepiandrosteron der Enzymnachweis gelingt. An der Synthese von Progesteron einerseits und Östrogenen und Androgenen andererseits sind also wahrscheinlich verschiedene 3β -ol-Steroid-Dehydrogenasen beteiligt, was die nur schwach positive Reaktion beim Nachweis der 3β -ol-Steroid-Dehydrogenase in den EASC erklärt. Das Vorkommen unspezifischer alkalischer Phosphatase, von Aminopeptidasen und eine nur schwache oder negative Reaktion beim Nachweis von α -Glycerophosphat-Dehydrogenase

entsprechen gleichen Beobachtungen an der Theca interna folliculi (134, 143). Die nahe Verwandtschaft zwischen enzymaktiven Stromazellen und Theca interna wird durch die morphologische Ähnlichkeit beider Zelltypen unterstrichen.

6.1.3 Vorkommen enzymaktiver Stromazellen in Ovarialtumoren (303)

a) Abhängigkeit vom histologischen Aufbau

Tabelle 5

Vorkommen enzymaktiver Stromazellen (SASC) (303)

	Zahl der Fälle	Davon Gewebs- proben aus dem Ovar	
		Gesamt- zahl	Fälle mit SASC
Tumoren des Keimothels	150	105	33
Seröser Typ		47	7
Muzinöser Typ		18	14
Endometrioider Typ		25	10
Unklassifizierbare Karzinome		15	2
Tumoren des Keimstromas	11	10	8
Granulosazelltumoren		6	4
Thecazelltumoren		4	4
Sonstige Ovarialtumoren	9	8	0
Dermoide		1	
Drennertumoren		1	
Fibrome		6	
Inn Ovarium metastasierte Karzinome	11	11	3
Adenokarzinome: (Magen, Rectum, Sigmoid, Tube)		4	3
Entdifferenzierte oder scirröse Karzinome: (Panma, Magen, Gallenblase)		5	0
Plattenepithelkarzinome: (Gallenblase, Collum uteri)		2	0
	181	134	44

Grundsätzliche gilt, daß das Enzymmuster für diese Zellen charakteristisch und unabhängig vom histologischen Typ des Tumors ist, in dem die Zellen vorkommen. Von den Gewebsschnitten aus dem Ovar von 134 primären oder ins Ovar metastasierten Karzinomen wiesen 33% (213) bei entsprechender Methodik enzymaktive Stromazellen auf. In keiner der 47 Metastasen primärer Ovarialkarzinome außerhalb des Ovars konnten jedoch diese Zellen gefunden werden (Tab. 5).

Die Malignität des Tumors scheint für das Auftreten von enzymaktiven Stromazellen bedeutsam zu sein. In 27 gutartigen Tumoren ließen sich enzymaktive Stromazellen häufiger (48%) als in 107 bösartigen (29%) nachweisen. Bei den malignen Tumoren des Keimepithels verminderte sich die Häufigkeit der enzymaktiven Stromazellen mit zunehmender Entdifferenzierung der Karzinome (Tab. 5).

Enzymaktive Stromazellen treten bevorzugt dann auf, wenn im Ovarium ein Tumor in größeren Zysten, in soliden, gut abgegrenzten Komplexen, in Drüsen oder Läppchen wächst. Vorzugsweise in große Zysten hinein- oder auf der Oberfläche exophytisch wachsende, papilläre Neoplasmen und stark infiltrierende Malignome enthalten solche Zellen viel seltener.

b) Abhängigkeit vom Alter der Patientin (303)

Tabelle 6

Die Bedeutung des Alters der Tumorträgerin für das Vorkommen enzymaktiver Stromazellen in Ovarialtumoren

Alter der Patientin (Jahre)	Zahl der Gewebeproben aus dem Ovar	Zahl der Fälle mit EASC	Fälle mit EASC (%)
16 - 39	10	1	10
40 - 49	25	4	16
50 - 59	42	16	38
60 - 69	43	18	42
70 - 79	14	5	36

Enzymaktive Stromazellen fanden sich vor allem bei Ovarialtumoren älterer Frauen (Tab. 6). Von 35 Frauen unter 50 Jahren enthielten nur 5 (14%) der Ovarialtumoren, von 99 Frauen über 50 Jahren dagegen 39 (39%) enzymaktive Stromazellen. In der Altersgruppe von 16 - 39 Jahren konnten nur in einem, in der Routinehistologie als Fibrom bezeichneten Tumor, enzymaktive Stromazellen nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich um eine 16-jährige Patientin mit einer sekundären Menorrhoe und einer vermehrten Androgenausscheidung.

SCULLI und COHEN (263) fanden LASC diffus verteilt auch in gesunden Ovarien von Frauen, vor allem nach der Menopause. Es liegt deshalb nahe, die postmenopausale Hypergonadotropie für das Auftreten dieser Zellen und evtl. auch ihre Hormonbildung mitverantwortlich zu machen.

c) Abhängigkeit von Vorbestrahlung oder cytostatischer Behandlung

Für die Wirkung eines Cytostatikums oder einer Bestrahlung ist die Ausdifferenzierung des behandelten Tumors von wesentlicher Bedeutung. Um in dieser Hinsicht überschaubare Verhältnisse zu erreichen, beschränken sich die Autoren bei der Untersuchung der Wirkung einer Vorbehandlung auf das Vorkommen der enzymaktiven Stromazellen auf die malignen Tumoren des Keimepithels.

35% der 48 nicht vorbehandelten Ovarialkarzinome enthielten enzymaktive Stromazellen. Eine niedrig dosierte präoperative Behandlung mit weniger als 3 g Endoxan (8 Fälle) oder eine Vorbestrahlung mit ca. 400 R (1 Fall) schienen keinen Einfluß auf das Vorkommen enzymaktiver Stromazellen zu haben. Anders verhielt es sich mit intensiv behandelten Karzinomen. Nur bei einem der mit über 3 g Endoxan behandelten 14 Fälle waren enzymaktive Stromazellen nachweisbar. Wurde ein Tumor zusätzlich bestrahlt (12 Fälle), so konnten niemals enzymaktive Stromazellen beobachtet werden. Es ist dabei allerdings hinzuzufügen, daß bei der intensiv vorbehandelten Gruppe vornehmlich stark ent-

Differenzierte Tumoren zu finden waren. Diese Tatsache erklärt jedoch nur zu einem Teil das fast völlige Fehlen von enzymaktiven Stromazellen bei intensiv behandelten Patientinnen.

Planimetrische Messungen von MORLOCK (199) am Gewebe von Ovarialkarzinomen ergaben, daß durch eine Behandlung mit Endoxan oder eine Strahlentherapie der Epithelanteil von 58% auf 43% zu Gunsten des Bindegewebes zurückgeht. Das Fehlen enzymaktiver Stromazellen in intensiv behandelten Ovarialkarzinomen muß deshalb nicht unbedingt auf ihre Zerstörung durch die Therapie zurückgeführt werden, sondern könnte auch Folge einer Verminderung des Wachstumsdrucks des Tumorepithels sein.

6.1.4 Enzymaktive Stromazellen in Granulosa- und Thekazelltumoren (303)

Das besonders häufige Vorkommen enzymaktiver Stromazellen und ihre besonders große Zahl könnte man sich mit der Wachstumsart der meisten Granulosazelltumoren, die mehr verdrängend als infiltrierend vor sich geht, erklären. Lediglich in Thekazelltumoren finden sich andere Verhältnisse. Hier sind die enzymaktiven Zellgruppen Bestandteil des Tumorgewebes selbst, und die Unterscheidung vom einfachen Fibrom erfolgt nur aufgrund des Nachweises solcher Zellen.

Granulosa-Thekazelltumoren weisen in 25% eine Maskulinisation intra graviditatem auf, während außerhalb der Schwangerschaft eine Virilisierung nur in 0,4% auftritt. Daraus könnte eine bestimmte Abhängigkeit der EASC von Choriongonadotropin ableiten.

6.1.5 Hormonproduzierende Zellen bei Ovarialtumoren mit Sertoli-Leydig-Zellanteil

Das dominierende männliche Geschlechtshormon, das Testosteron, wird in den Leydig-Zellen des Hodens synthetisiert. Da der einzige erwähnenswerte Unterschied zwischen testikulären und ovarialen "Leydig-Zellen" darin besteht,

daß letztere ein weibliches Sex-Chromatin besitzen (81), ist es nicht verwunderlich, daß diese Zellbestandteile in Ovarialtumoren Androgene produzieren.

Die "Sertoli-Zellen" von Androblastomen besitzen dagegen eine starke ultrastrukturelle Ähnlichkeit mit follikulären Granulosazellen (81), was ihre Fähigkeit Östrogene zu produzieren erklären würde. So können z.B. andere Blastome, je nach ihrer zelligen Zusammensetzung, ob sie nur Leydig- oder Sertoli-Zellen, bzw. beide Zellarten enthalten, in wechselnder Menge, sowohl Androgene oder Östrogene als auch beide Hormone gleichzeitig produzieren. Sie können aber auch endokrin funktionslos sein, weil die Funktionspotenz der Zellen vom Entwicklungs- und Differenzierungsgrad abhängig ist. Die Beobachtung, daß gerade die hochdifferenzierten Androblastome keine Virilisierungserscheinungen verursachen (67) oder sogar feminine, östrogene Effekte, liegt darin begründet, daß bei diesen hochdifferenzierten Formen der Stromaanteil gering ist und die dort lokalisierten Leydig-Zellen gegenüber den zahlreichen Sertoli-Zellen in den Tubuli weit im Hintergrund bleiben. Durch die Dominanz der Sertoli-Zellen ergibt sich auch ein Überwiegen ihrer Produktionsstoffe, der östrogenen Steroide, gegenüber den androgenen Steroiden aus der Leydig-Zellen-Minorität. Jene Neoplasmen, die ein ausgeglichenes Mengenverhältnis zwischen den beiden Zelltypen aufweisen, darf man auch eine etwa gleich starke, androgene und östrogene Hormonproduktion zumuten, sodaß sich die Effekte gegenseitig paralysieren können und der Tumor deshalb klinisch stumm bleiben kann. Nur ein entsprechendes Übergewicht an funktionstüchtigen Leydig-Zellen in einem gewöhnlich dann nur wenig differenzierten Androblastom verursacht ein Überwiegen der androgenen Steroide und im Gefolge davon die typische virilisierende Symptomatik (217,297). Andererseits wäre der unterschiedliche endokrine Effekt auch so zu erklären, daß die Tumorzellen Enzymdefekte aufweisen, wodurch unterschiedlich wirksame Zwischenprodukte der Hormonsynthese auftreten.

Hiluszelltumoren sind ausschließlich aus Leydig(Hilus)-Zellen

aufgebaut, ihre virilisierende Wirkung ist deshalb nicht verwunderlich. Neuerdings wurden aber auch Östrogen-Effekte beobachtet (206). Ob die Anwesenheit von REINK'Schen Kristalloiden die Androgenbildung signalisiert, während deren Fehlen eine östrogene Hormonsekretion der Hiluszellen erwarten läßt, wird zwar behauptet, ist aber nicht bewiesen.

6.1.5 Hormonproduzierende Tumoren mit Granulosa-Thecazellanteil

Diese häufigste Art der endokrin aktiven Ovarialtumoren enthält die Bestandteile der Follikelwand (Granulosa- und Thecazellen) in unterschiedlichen Mengenverhältnis und wechselnd ausgereifter Form. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß ihre klinische Symptomatik in erster Linie von der Östrogenproduktion geprägt wird. Im normalen Ovar wird die Östrogenproduktion bis zur Ovulation vorwiegend der Theca interna des Follikels zugeschrieben. Erst mit Einsetzen der Luteinisierung und beginnender Progesteronbildung beteiligt sich auch die Granulosa an der Östrogensynthese. Die Östrogensekretion wird während der Lutealphase also sowohl den Theca-Lutein-Zellen als auch den Granulosa-Lutein-Zellen zugesprochen (133).

So lokalisiert man in Analogie zum reifenden Follikel die Steroidproduktion vorzugsweise in die Thecazellen, was auch aus histochemischen Untersuchungen hervorgeht (184, 324). Man darf somit folgern, daß die endokrine Aktivität weitgehend von der Menge und dem Differenzierungsgrad der Thecazelelemente abhängig ist, was mit der Gesamtumgröße nichts zu tun hat. Die Mengenrelation zwischen Granulosa- und Thecazellen sowie deren Luteinisierungsgrad erscheint weit bedeutungsvoller zu sein. Auch die bei Granulosazelltumoren ganz selten beobachtete androgene Hormonproduktion wird den Thecazelltumoren, bzw. morphologisch ähnlichen Stromazellen, zugeschrieben (s.a. enzymaktive Stromazellen) (83, 211, 212).

Daß der monozytäre Granulosazelltumor, der ausschließlich

aus Granulosazellen und einem nur indifferenten nutritiven Bindegewebe ohne Thecazeleinschlüsse aufgebaut ist, hormonell stumm bleiben muß (191), darf jedoch bezweifelt werden, da auch enzymaktive Stromaazellen im Tumor enthalten sein können, die hormonell aktiv sind. Richtig ist jedoch, daß eine hormonelle Aktivität umso wahrscheinlicher wird, je mehr Thecazellen den Granulosazellen beigegeben sind. Folgerichtig wird die Steroidproduktion von Thecazelltumoren (Thecomen) höher eingeschätzt als bei den Granulosa-Thecazelltumoren, da erstere hauptsächlich Thecazellen enthalten.

6.2 Biochemie der Keimdrüsenhormone

Während die Androgene die maskulinisierenden Hormone sind, wirken die Östrogene feminisierend. Beide Hormongruppen werden von beiden Geschlechtern gebildet. Die Ovarien sezernieren große Mengen an Östrogenen und geringe Mengen an Androgenen, die Testes sezernieren größere Mengen an Androgenen, aber auch geringere Mengen an Östrogenen. Androgene und Östrogene werden bei beiden Geschlechtern auch in der Nebenniere gebildet.

6.2.1 Androgene

6.2.1.1 Biosynthese (Abb. 8)

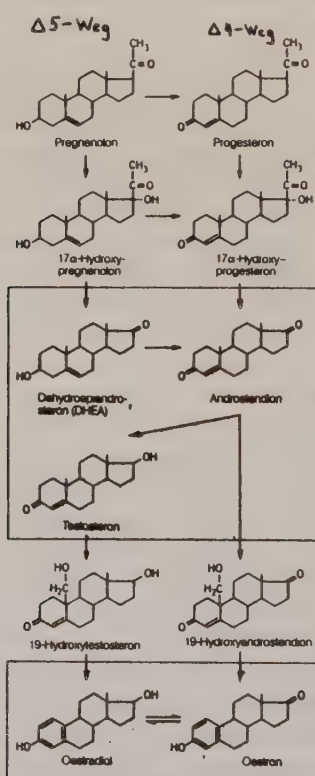
Das dominierende männliche Geschlechtshormon, das Testosteron, wirkt über zwanzigmal virilisierender als Androsteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA). Die Biosynthese verläuft vom Cholesterin über Pregnenolon zum Progesteron. Nach dessen Hydroxylierung zum 17α -Hydroxyprogesteron kann die Seitenkette abgespalten werden. Das entstehende C 19-Ketosteroid, das Androstendion, wird durch Reduktion der 17-Ketogruppe in Testosteron umgewandelt. Androstendion kann auch auf einem Alternativweg über Hydroxypregnenolon und DHEA gebildet werden. Diese Reaktionswege sind identisch mit dem Biosyntheseweg der androgenen C 19-Steroide in der Nebennierenrinde. Zirkulierendes DHEA-Sulfat aus

den Nebennieren kann im Toden durch die Wirkung einer Sulfatase in freies DHA umgewandelt werden und so als zusätzliche Quelle für die Testosteronbiosynthese in diesem Gewebe dienen.

Von normalen Ovarien wird etwa 1 mg DHEA täglich sezerniert, von normalen HN dagegen 10 mal so viel in Form von DHEA-S (169).

Je DHEA-S ausschließlich von der Nebennierenrinde produziert wird, könnte die DHEA-S-Plasmakonzentration als Marker für eine excessive adrenocorticale Steroidsekretion dienen (139, 214).

Abbildung 8



Testosteron weist ein geringes Maximum in der Zyklusmittelauf. Die Werte liegen dann bei etwa 50000 /ml (167). Diese geringe Menge an Testosteron stammt zu einem großen Teil aus der Umwandlung von Androstendion zu Testosteron durch die Ovarien.

3.2.1.2 Transport und Abbau der Androgene

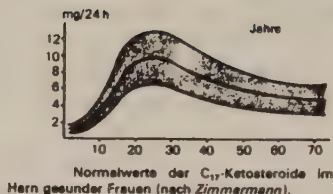
Die Androgene werden im Plasma zu etwa zwei Dritteln durch Bindung an ein spezifisches Protein transportiert (167). Dabei ist das Testosteron im Blutkreislauf von normaler Frauen zu 90% an Plasma-Proteine gebunden, besonders an Testosteron-Östradiol bindendes Globulin (TeBG). Die TeBG-Produktion in der Leber und die daraus resultierenden TeBG-Spiegel werden hormonell gesteuert. So erhöhen Östrogene den Plasma-TeBG-Spiegel (und damit die Testosteron-Bindungskapazität), während Androgene den Plasma-TeBG-Spiegel senken, wobei auch die Testosteron-Bindungskapazität abfällt. Dadurch erklärt sich die Tatsache, daß einige Frauen mit den klinischen Anzeichen eines Androgenüberschusses Gesamt-Testosteron-Plasma-Werte im normalen Bereich haben, ihre Plasma-Testosteron-Bindungskapazität jedoch so abgesunken ist, daß die Konzentration des freien Testosteron erhöht ist (169,319).

Die Hauptmetaboliten von Testosteron sind Androsteron und Etiocholanolon, die auch den Hauptteil der 17-Ketosteroide im Urin ausmachen.

Die Metabolisierung des Testosterons erfolgt in der Leber über Oxidation zu Androstendion mit anschließender Hydrierung der Doppelbindung in Ring A und Reduktion der Ketogruppe am C-Atom 3. Die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden wird quantitativ stark von der Synthese der Androgene in der Nebenniere beeinflusst (s.a. Differentialdiagnose Kap.9).

Die Normalwerte der C₁₇-Ketosteroide im Harn gesunder Frauen zeigt Abb. 9 (133)

Abbildung 9 (133)



2.2.1.3. Wirkungen (167)

In seinem Zielorgan wird das Testosteron unter Wirkung einer 5 α -Reductase in Dihydrotestosteron umgewandelt. Das reduzierte Testosteron stellt die wirksame intrazelluläre Androgenform dar, doppelt so wirksam wie Testosteron. Wie auch von anderen Steroidhormonen bekannt, bindet das aktive Androgen zuerst an ein spezifisches cytosolisches Rezeptorprotein. Dieser Komplex tritt nach Aktivierung in Wechselwirkung mit dem Zellkern und beeinflusst dort die RNA und damit die Proteinbiosynthese. Als mögliche Folge dieser Wirkung erhöhen die Androgene die Aktivität bestimmter glycolytischer Enzyme, so z.B. die der Hexokinase und der Phosphofructokinase. Daneben wirken die Androgene auch auf den Stoffwechsel der Mitochondrien, es kommt zu einer Neusynthese von Mitochondrien und zu einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme.

Bei dem Mann fördert Testosteron Wachstum und Entwicklung der männlichen Fortpflanzungsorgane und ist für die normale Spermatogenese unerlässlich. Die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Bartwuchs, virile Behaarung, Vergrößerung des Kehlkopfes, ist ebenfalls androgenabhängig.

Bei der Frau entsteht bei bestimmten Erfolgsorganen durch die androgenen Impulse Virilisierung, d.h. Ausbildung weitgehend männlicher sekundärer Geschlechtsmerkmale, evtl. mit Regression der weiblichen sekundären Geschlechtsmerkmale (s.a.klinische Symptomatologie Kap.7).

Der hypophysäre Gonadotropinspiegel ist in der Regel erniedrigt, da die vermehrten Androgene das Zwischenhirn-Hypophysensystem hemmen (103).

6.2.1.⁴ Biochemische Besonderheiten bei virilisierenden Ovarialtumoren

Arrhenoblastom

Bei Biosyntheseuntersuchungen ist folgendes festzustellen:

- sowohl der Δ^4 - als auch der Δ^5 - Biosyntheseweg werden bei der Androgenproduktion benutzt, jedoch bevorzugt der Δ^5 - Weg (240).
Auch in testikulärem Gewebe wird dieser Syntheseweg bevorzugt, jedoch in noch stärkerem Maß, was ein Hinweis darauf sein könnte, daß in Arrhenoblastomen nicht nur Leydig-Zellen, sondern auch enzymaktive Stromazellen an der Steroidproduktion beteiligt sind (186)
- die Inkubation eines metastasierenden Arrhenoblastoms mit Androstendion-4-C¹⁴ ergab eine Umwandlungsrate für Testosteron von 74,9%. Damit zeigte sich das Arrhenoblastom 13 mal effektiver in der Testosteronproduktion als normale Ovarien (253)
- es fällt die außerordentlich niedrige Aktivität der 17-beta-OH-Dehydrogenase auf. Durch dieses Enzym wird das Gleichgewicht zwischen Androstendion und Testosteron eingestellt
- übereinstimmend in mehreren Untersuchungen wurde festgestellt, daß eine Aromatisierung von Testosteron zu Östrogen nur in sehr geringem Maße stattfindet, was mit einem Aromatase-Mangel begründet wird (186). In einer anderen Untersuchung (240) wurde jedoch eine Erhöhung der Östrogene und ein Abfall der Androgene in der Tumorneisse gegenüber der Zystenflüssigkeit festgestellt, was darauf zurückgeführt wird, daß histologisch nicht näher klassifizierte Tumorzellen ebenso wie fetale Ovarialzellen

die Fähigkeit besitzen, Testosteron und Androstendion zu aromatisieren

- neben ihrer histologischen Ähnlichkeit besitzen Arrhenoblastom und fetaler Testis auch eine Übereinstimmung in ihrer enzymatisch-metabolischen Ausstattung (103).

Hiluszelltumoren

Die Biosyntheseuntersuchungen ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Zum einen scheint DHEA-Sulfat als Substrat zur Testosteronsynthese zu dienen (66), andererseits erscheinen die biosynthetischen Potenzen dieser Tumoren grundsätzlich verschieden von denen des normalen Ovars. So waren in einem Tumor die für die Östrogensynthese notwendigen 19-hydroxylierenden und aromatisierenden Enzyme nicht vorhanden (103). Andererseits sind Aktivitäten der 16 α -Hydroxylase und der 20 α - und 20 β -Hydroxysteroiddehydrogenase nachgewiesen, die hauptsächlich im embryonalen Testis vorhanden sind (103).

Der intensive virilisierende Effekt der Hiluszelltumoren, trotz nicht erhöhter 17-Ketosteroide, beruht auf der Produktion von Androstendion, das in Gegenwart von 17-Hydroxysteroiddehydrogenase zu Testosteron metabolisiert wird (103).

Lipoidzelltumoren (103)

ROSNER (243) führte Studien mit Progesteron-4-C¹⁴ durch und fand eine Konversion zu Androstendion (7,8%) und Testosteron (2,5%), während SANDBERG (250) eine Konversion zu 17 α -OH-Progesteron (1,8%), Androstendion (2,9%) und Testosteron (2,2%) aufzeigte. Kortikosteroide und Östrogene konnten in keinem Versuch nachgewiesen werden.

Auch den Untersuchungen von BRYSON (28) ist zu entnehmen, daß der Tumor über hohe 17 β -Desmolase, 17 α -Hydroxylase, 20 α -OH-Dehydrogenase, 17 β -OH-Dehydrogenase Aktivitäten sowie über 21-Hydroxylase und 20 β -OH-Dehydrogenase Aktivitäten verfügt. 11 β -Hydroxylase und A-Ring-Reduktase waren nicht nachweisbar.

Daraus kann man schließen, daß der wahrscheinliche Ursprung dieser Tumoren Ovarialgewebe ist, das die Fähigkeit verloren hat, den Ring A zu aromatisieren, was zu einer Akkumulation von Androstendion führt und in Gegenwart von 17 β -OH-Steroiddehydrogenase zur erhöhten Produktion von Testosteron.

Gonadoblastome (103)

LACHAY (171) führte Inkubationsstudien an virilisierenden und an einem nicht virilisierenden Gonadoblastom durch. Aus seinen Studien ist ersichtlich, daß Gonadoblastome Androgene und Östrogene produzieren können und daß die Produktion des Testosterons nicht nur von den Leydig-Zellen, sondern auch vom undifferenzierten gonadalen Stroma ausgehen kann. Sowohl der delta⁴- als auch der delta⁵-Biosyntheseweg werden benützt.

BRENNER-Tumor

Bei den BRENNER-Tumoren wird die Hormonproduktion wie auch bei den KRUKENBERG-Tumoren den enzymaktiven Stromazellen zugeschrieben.

Aus den Inkubationsstudien an BRENNER-Tumoren läßt sich erkennen (103):

- HCG hat keine Wirkung auf die Produktion und Hydroxylierung am C₂₀
- es scheint, daß unter HCG-Wirkung die Seitenkettenabspaltung beschleunigt wird
- die 17-Hydroxylase-Aktivität steigt durch die HCG-Wirkung beträchtlich an

Granulosa- Thekazelltumoren

Obwohl normalerweise feminisierend, wurden immer wieder Fälle von virilisierenden, androgenproduzierenden Granulosa-Thekazelltumoren beschrieben. NORRIS und TAYLOR (211) fanden 3 Fälle mit Virilisation unter 209 Patientinnen mit Granulosa-Thekazelltumoren.

MILSON et al (326) beschreiben den Fall eines virilisierenden Granulosa-Zelltumors, dessen Testosteronproduktion gonadotropinabhängig war. Schon vorher war in Tierversuchen

beobachtet worden, daß FSH und LH Granulosa- Thekazell-tumoren induzieren können (20) und daß diese Tumoren Gonadotropin-Rezeptoren besitzen (14). Dabei besitzen luteinisierte Tumoren Überwiegend LH-HCG-Rezeptoren, während Granulosazelltumoren Überwiegend FSH-Rezeptoren besitzen (123). Auch das gehäufte Auftreten von Ovarial-tumoren in der Menopause, wenn die Gonadotropin-Spiegel erhöht sind, spricht für die Bedeutung der Gonadotropine bei der Entstehung von Ovarialtumoren.

KRUENBERG-Tumoren

Die Virilisierungszeichen bei KRUENBERG-Tumoren treten im Zusammenhang mit einer Gravidität auf und verschwinden nach der Entbindung (175). Man hat herausgefunden, daß ihre Steroidproduktion HCG-abhängig ist (288, 73, 45). Außerdem konnte man zeigen, daß das produzierte Testosteron in vivo und in vitro einen positiven Feedback-Effekt auf die Androgenproduktion ausübt (313).

6.2.1.5 Überblick über androgenproduzierende Tumoren

Tabelle 7

Periphere und ovariäre venöse Testosteron-Konzentrationen (ng/ml)
(Fälle aus der englischsprachigen Literatur von 1964-1978, Zusammenstellung von MELDRUM und ABRAHAM (186))

Jahr	Tumortyp (Durchmesser)	Peripher venös (Normalwert)	Ovariell venös	Virilisatio
1964	Arrhenoblastom		22.00	
	Arrhenoblastom		177.0	
1964	Lipoidzelltumor (3cm)		37,0	
1964	Arrhenoblastom (5 cm)	4.70 (< 1.23)		+
	Arrhenoblastom (0,9 cm)	6.70 (< 1.23)		+
1965	Arrhenoblastom ("groß")	2.90 (0.12-2.00)	24.20	+
1967	Arrhenoblastom (26 cm)	2.22 (0.20-1.50)		+

Protyp zahl (Durchmesser)	Peripher venös (Normalwert)	Varieell venös	Virilisatio
1967 Hiluszelltumor Arrhenoblastom (17 cm)	1.73 (< 0.75) 0.59 (< 0.75)	24.57 1.79	+ +
1969 Lipoidzelltumor (20 cm)	31.30 (0.12 ± 0.09)		+
Hiluszelltumor	8.61 (0.12 ± 0.09)		
Arrhenoblastom	11.39 (0.13 ± 0.09)	77.0	
1970 Meinhöses Zystadenom während der Schwangerschaft (19 cm)	53.20 ($0.20 - 0.76$)	60.4	+
1970 Arrhenoblastom (12 cm)	4.50	182.0	+
1970 Lipoidzelltumor (7 cm)	4.04	10.34	+
1970 Arrhenoblastom (11 cm)	2.50 ($0.30-1.00$)	21.0	+
1971 Gonadoblastom	5.40 (0.40)		+
Gonadoblastom ("groß")	6.20 (0.40)		+
1971 Hiluszellkarzinom	3.57-4.25 ($0.20-0.30$)		-
1972 Hiluszellkarzinom (2,5 cm)	22.50 ($0.15-0.70$)		+
1972 Hiluszellkarzinom (1,2 cm)	6.40, 11.10 (< 0.80)		+
1972 Arrhenoblastom (10 cm)	3.60	114.0	+
1972 Gynadroblastom (2 cm)	4.00	2.440	+
1972 Arrhenoblastom (6 cm)		110.0	
Arrhenoblastom (1 cm)	3.55-3.10 ($0.20-0.80$)	46.0	
1973 Arrhenoblastom (7 cm)	4.10		+
1973 Lipoidzelltumor (3,5 cm)	4.90	104.7	+

Jahr	Tumortyp (Durchmesser)	Peripher venös (Normalwert)	Ovariall venös	Virilisatio
1973	Arrhenoblastom (7 cm)	4.10	135.0	+
1973	Arrhenoblastom	1.32-1.40 (< 0.60)		+
1974	gemischter Granulosazell-/ Hilus-tumor ("groß")	1.93 (< 0.80)		+
1974	Arrhenoblastom (11 cm)	3.70 (0.47 ± 0.15)	7.80	+
1974	Zystadenom während Schwan- geschafft	5.56 (0.25-1.00)		+
1974	Hiluszelltumor (3 cm)	6.53-13.55	293.0	+
1974	Lipoidzelltumor (1,3 cm)	3.57 (0.19-0.53)		+
1974	Arrhenoblastom (7 cm)	6.30 (< 1.00)		+
1974	Lipoidzelltumor (8 cm)	2.90, 3.0	5.40	+
1974	Mucinöses Zyst- adenom u. Arrheno- blastom (27 cm)	0.99 (0.10 ± 0.06)		+
	Arrhenoblastom (6 cm)	0.67 (0.10 ± 0.06)		+
1974	Arrhenoblastom (5 cm)	3.67 (0.10 ± 0.06)		+
1975	Arrhenoblastom (nicht palpabel)	2.60 (0.40-0.80)		+
1975	Dysgerminom mit laminaren Kalzifikationen (17 cm)	2.50 (0.30-1.20)	61.0	+
	Bilaterales Gonadoblastom (4 u. 6 cm)	2.33 (0.30-1.20)		+
1975	Arrhenoblastom	4.06 (0.10-0.50)		+
1975	Gynandroblastom (6 cm)	2.92 (0.15-0.70)	51.60	+
1975	Lipoidzelltumor	10.40 (0.20-0.70)	41.00	+

Jahr	Tumortyp (Durchmesser)	Peripher venöses (Normalwert)	(variell venöses	Virilisatio
1975	Thekom (4 cm)	2.50-5.55 (0.20-0.60)	282.0	+
1976	Lipoidzelltumor (nicht palpabel)	3.32 (0.49 ± 0.13)		+
1976	rekulinisierender Granulosazell- tumor (5 cm)	1.84, 0.33 (0.17-0.60)		+
1977	Larvenblastom (6 cm)	4.60 (0.32 ± 0.10)	46.79	+

(Im Folgenden werden 2 androgenproduzierende Tumoren, die während einer Schwangerschaft auftraten, ausgeschlossen, da hier die HCG-Stimulation noch in Betracht gezogen werden muß).

Nur 7 von 43 Patientinnen (16%) hatten periphere Testosteronkonzentrationen unter 2 ng/ml; 5 dieser 7 (12%) hatten Werte unter 1,5 ng/ml. Bei einer virilisierten Patientin wurden normale Testosteronkonzentrationen im peripheren und ovariellen Venenblut beschrieben. Nur 4 von 24 Patientinnen (17%) hatten eine ovariale Venen-Testosteronkonzentration unter 20 ng/ml. Bei 3 Patientinnen lag die periphere Testosteronkonzentration über 2 ng/ml. Es ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen peripherer und ovarialer Testosteronkonzentration und der Tumorgroße. Es ließ sich auch kein Zusammenhang zwischen dem histologischen Tumortyp und den Testosteronwerten finden. In 40 von 41 Fällen (98%) war eine Virilisierung zu beobachten. Bei einer Patientin ohne Zeichen der Virilisierung, trotz erhöhter Testosteronwerte (peripher 2,33 - 4,25 ng/ml), könnte evtl. das Alter (55 Jahre) bei der mangelnden Androgenempfindlichkeit eine Rolle spielen. Alle 7 Patientinnen mit Testosteronspiegeln unter 2 ng/ml hatten Virilisierungserscheinungen.

Es wäre möglich, daß hier die Messungen gerade zum Zeitpunkt eines Tiefstands der Testosteronspiegel erfolgte, oder daß bei diesen Patientinnen die Suppression von hormonbindendem Globulin oder die erhöhte metabolische Clearance von Testosteron ausreichte, eine Virilisierung trotz normaler Gesamttestosteronspiegel nur durch Erhöhung des freien Testosterons herbeizuführen.

6.2.2 Östrogene

6.2.2.1 Biosynthese

Die Östrogene sind Steroidhormone mit 18 C-Atomen. Ihre wichtigsten Vertreter sind Östron, 17 β -Östradiol und Östriol. Die Androgene Testosteron und Androstendion dienen als Vorstufen für die Biosynthese der Östrogene.

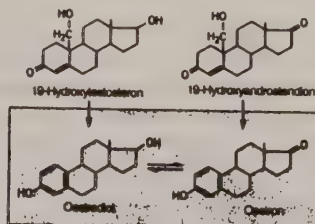
Die Überführung von Testosteron in 17 β -Östradiol verläuft über drei enzymkatalysierte Schritte (167):

- Hydroxylierung am C-Atom 19 zu 19-Hydroxytestosteron
- Oxidation der Hydroxymethylgruppe am C-Atom 19 zur Aldehydgruppe und
- Abspaltung des C-Atoms 19 als Formaldehyd mit Aromatisierung von Ring A

Die Biosynthese von Östron (über Androstendion) verläuft über die gleichen Schritte. Östron und Östradiol stehen über eine Dehydrogenasereaktion miteinander im Gleichgewicht.

Abb. 10 (167)

Biosynthese von Östrogenen



Inkubationsstudien bei feminisierenden Ovarialtumoren ergaben, daß diese analog dem normalen Ovar Östrogene synthetisieren können. Der Syntheseweg scheint dabei, wie Versuche mit Progesteroninkubation zeigten, nicht über Progesteron sondern über 17-Hydroxy^ppregnenolon und DHEA zu gehen (125, 92). So konnte Auch GOLDBERG (84) beim Granulosazelltumor keine Steroid-3 β -ol-Dehydrogenase nachweisen.

5.2.2.2 Transport und Abbau

Ein mit dem Androgentransportprotein identisches Bindungsprotein transportiert die Östrogene im Plasma. Die Halbwertszeit der Östrogene im Blut beträgt nur wenige Minuten. Die höchsten Konzentrationen dieser Steroidhormone findet man nicht in den Zielorganen, sondern in Leber und Niere, wo sie abgebaut und ausgeschieden werden. Nach Gabe von radioaktivem Östradiol waren 65% der Aktivität im Harn (23,6 als Östriol, Östron und Östradiol) nachweisbar und 16% in den Faeces.

Bei der gesunden Frau vor der Menopause hat die Konzentration von Östradiol-17 β ihr Maximum mit etwa 150 - 200 pg/ml. Die Östrogenausscheidung im Harn läßt denselben Verlauf wie die Serumkonzentration erkennen. Dabei ergibt sich eine Relation zwischen Östradiol:Östron:Östriol von 1 : 2 : 3, wobei die Gesamtöstrogenausscheidung im präovulatorischen Maximum 60 - 70 μ g/ 24-Stundenurin erreicht (133). Nach der Menopause liegen die normalen Östrogenwerte im Urin bei 24% der Frauen unter 10 μ g/ 24-Stundenurin (13).

Bei den feminisierenden Ovarialtumoren ist die Östrogenausscheidung meist um das Mehrfache erhöht (TOME (241) 138 μ g/ 24 h, KECKES (128) 183,4 μ g/ 24 h), aber ebenso sind Werte an der oberen Normgrenze beschrieben. Bei allen Patientinnen liegen die postoperativen Werte wieder im Normbereich.

Gelgentlich werden auch erhöhte Pregnan diolwerte beschrieben (s.a. Tab. 8)

Tabelle 8

Östrogen- und Pregnanoliolausscheidung bei feminisierenden Ovarialtumoren bei Frauen im Postmenopausalalter (241)

Tumortyp	Stadium	Östrogene im Urin ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Pregnanliol im Urin ($\text{ng}/24\text{ h}$)
Mucinöses Zystadenom	Benigne	11	1,4
Mucinöses proliferie- rendes Zystadenom	II	11	1,6
Mucinöses Zystadenom	Benigne	13	0,8
Endometroides Karzinom	III	13	0,5
Endometroides Karzinom	III	14	0,6
Großes Zystadenofibrom	Benigne	25	
Mucinöses Zystadeno- karzinom	IV	25	0,3
Endometroides Karzinom	IV	27 (3,6)	0,7 (0,2)
Mucinöses Zystadeno- fibrom	Benigne	27 (16)	1,6 (0,6)
Mucinöses Zystadenom	Benigne	30	0,6
Mucinöses proliferie- rendes Zystadenom	II	33 (2,4)	1,1 (0,2)
Undifferenziertes Adenokarzinom	IV	69	
Karzinometastase der linken Tube		20	0,3
Karzinometastase d. Colon		133 (1,8)	0,3 (0,1)
Gutartiges zystisches reifes Teratom		8,0	
Miskom		8,8 (1,8)	0,3 (0,4)
Granulosa- Theca- zelltumor		16	0,4
Granulosa- Thecazell- karzinom		31	
Granulose- Thecazell- karzinom		65 (2,2) sofort und (96) 7 Jahre später	1,4
Granulosa- Thecazell- tumor		113 (7,5)	

Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Werte nach der Operation

6.2.2.3 Wirkungen

Östrogene wirken umformend auf den Uterus, es kommt zur sogenannten Proliferationsphase des Zyklus mit Aufbau der Uterusschleimhaut, Verlängerung der uterinen Drüsen, Wachstum und Vermehrung der Muskelfasern und zunehmender Vascularisierung. Gleichzeitig kommt es zur charakteristischen Veränderung im Tubenepithel und in der Vagina. Der Anstieg der Östrogene im Blut unterdrückt die Sekretion von FSH, im Gegensatz dazu wird die Sekretion von LH durch Östrogene stimuliert.

Neben dem Einfluß der Östrogene auf den Funktionszustand des Uterus, sind sie auch für die Ausprägung und Aufrechterhaltung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Hier wirken sie antagonistisch zu den Androgenen. Extragenital wirken die Östrogene schwach anabol (167).

Feminisierende Ovarialtumoren sind häufig mit Endometriums-Hyperplasie und Adenokarzinomen des Uterus vergesellschaftet (64). Mehrere Studien geben eine Inzidenz von 22 - 65% für Hyperplasien an und 9 - 23% für Adenokarzinome.

In der Studie von EVANS (64) wurden 118 Granulosa- und 62 Thecazelltumoren untersucht. Dabei wurden bei den 73% der Patientinnen, bei denen das Endometrium untersucht wurde, bei 46% Hyperplasien und bei 20% Adenokarzinome gefunden. Thecazelltumoren waren häufiger mit Adenokarzinomen vergesellschaftet als Granulosazelltumoren (26% versus 13%). 5 Frauen jenseits des Menopausealters (3,3%) hatten ein Endometrium in der Sekretionsphase, was unzweifelhaft von der hormonalen Aktivität des Tumors herrührte. 22% der Patientinnen hatten ein atrophisches Endometrium; ihre Tumoren waren wahrscheinlich hormonell inaktiv.

LANSELL und HERTIG (179) konnten auch demonstrieren, daß ein Drittel der Granulosa-Thecazelltumoren hormonell inaktiv sind und in seltenen Fällen auch Androgene produzieren. Das gehäufte Auftreten von Postmenopauseblutungen (241) oder irregulären Menstruationsblutungen (64),

ist ebenfalls mit der hormonellen Aktivität dieser Tumoren zu erklären.

Nicht immer müssen jedoch erhöhte Östrogen- und Pregnan-diol-Werte mit Blutungsanomalien und Endometriumsveränderungen einhergehen (241). Eine signifikante Korrelation ließ sich jedoch finden zwischen hormoneller Exkretion und vaginaler Zytologie. Untersuchungen an Ovarialtumorentpatientinnen nach der Menopause ergaben bei 19 Frauen, bei denen eine vaginalzytologische Untersuchung durchgeführt wurde, folgende Ergebnisse (241): 3 von 9 Patientinnen (33%) mit niederer Östrogen- und Pregnan-diol-Exkretion wiesen in den Zellen Zeichen hormoneller Stimulation auf, bei den Frauen mit hoher Hormonexkretion waren es 9 von 10 (90%).

6.2.3 Thyroxin

6.2.3.1 Hormontyp

Die Schilddrüse enthält etwa 8 mg Jod; davon sind 99% organisch gebunden und liegen in Form von Monojodtyrosin, Dijodtyrosin, Trijodthyronin und Thyroxin vor. Die jodierten Aminosäuren werden zum weitaus größten Teil in hochmolekulare Proteine eingebaut, insbesondere in das Thyreoglobulin, ein Glycoprotein mit einem Molgewicht von 660 000 und der Sedimentationskonstante 19 S. Sehr wahrscheinlich werden nur die freien Schilddrüsenhormone an die Gewebe abgegeben; sie sind somit die physiologisch aktiven. Sie beeinflussen die Wirkung vieler Enzyme. So wird die oxydative Phosphorylierung in den Mitochondrien entkoppelt, die Permeabilität der Mitochondrienmembran verändert, die Proteinsynthese in der Zelle gesteigert; letzteres wird als die primäre Wirkung des Hormons aufgefaßt (103).

6.2.3.2 Thyroxin produzierende Tumoren

Ovariale Teratome, die thyreoidales Gewebe enthalten (Struma ovarii), sind extrem selten (130) und von diesen

Tumoren herrührender gleichzeitiger Hyperthyreoidismus noch seltener. Von 227 Fällen von Struma ovarii wurde angenommen, daß 17 hyperthyreot seien (130, 24, 328). COOPER et al (46) zweifeln jedoch daran, ob es sich bei diesen Patientinnen wirklich um Hyperthyreoidismus handelte, da die früheren Testmethoden noch unpräzise waren und bei manchen Patientinnen eine gleichzeitige Vergrößerung der Schilddrüse dokumentiert ist. Auch das Auftreten von Hyperthyreoidismus bei Struma Karzinoid Patientinnen ist eher selten. Bei einer Untersuchung von 50 Fällen gab es nur bei 8% Anzeichen einer thyreoidalen Komponente, kein Patient hatte ein Karzinoidsyndrom (238). Thyreoidales Gewebe kann immunhistologisch durch eine Immunperoxidase-Technik mit Antihuman-Thyreoglobulin bestimmt werden (99, 181). Enzym-histochemische Untersuchungen zeigten keinerlei Unterschied zwischen dem Reaktionstyp der Struma ovarii und der Schilddrüse (304). Übereinstimmend dazu ergibt die histologische Untersuchung der meisten Fälle von Hyperthyreose bei Struma ovarii einen Befund, der dem einer multiadenomatösen Schilddrüse entspricht.

6.2.3.3 Hormonaktivität

Größe und Form der Tumoren sind nicht für ihren Funktionszustand maßgebend. Die biologische Aktivität steigt proportional mit dem Jodgehalt der Tumoren (230), der zwischen 0 und 1,5 mg Jod/g Trockengewebe liegen kann. PERLMUTTER (225) konnte eine deutliche Hemmung der Schilddrüse durch ein Stroma ovarii feststellen, wobei erst 6 Wochen nach der operativen Entfernung des Tumors die Schilddrüse ihre Funktion wieder übernahm.

Andere Untersuchungen ergaben, trotz klinisch manifestem Hyperthyreoidismus keine Erhöhung des PBI ("protein-bound-iodine"); jedoch sind auch Werte über 18 mg/ml Serum bekannt; ebenso kam es zu Steigerungen des Grundumsatzes bis 62% (131).

Bei einer 64-jährigen Patientin mit einem 11 mal 9 cm großen

Tumor und klinischen Zeichen des Hyperthyreoidismus wurden folgende Werte festgestellt (26):

Serum-PBI	über 18 mg/100 ml
Trijodthyronintest	39% (normal 25 - 35%)
I ¹³¹ -Aufnahme	1%/24 h (4 Wo.postop. 25%)
TSH	∅
LATS	∅
Serumthyroxin	40,9 (normal 5,3 - 14,5 mg/100 ml)

Ganzkörperszintigraphie zeigte eindeutige Jodkonzentration.

Jod- und Proteinaufteilung in der Struma ovarii ergaben, daß 85,6% des vorhandenen Jods an Thyreoglobulin gebunden waren; mengenmäßig überwog jedoch die Albuminfraktion mit 7,5% des Gesamtjods (235).

6.2.4 Corticosteroide

6.2.4.1 Corticosteroide produzierende Ovarialtumoren

Bei etwa 60% der Lipoidzelltumoren sind Symptome eines Cushing-Syndroms nachweisbar (224). Nur in einigen Tumoren konnte aber bisher ein Anhalt für eine Corticosteroidsekretion gewonnen werden. Bei ROLLAND et al (240) sind "große, blasse Zellen mit Lipideinschlüssen und granulärem eosinophilem Zytoplasma" beschrieben, denen die Cortisolproduktion zugerechnet wird. Bei Patientinnen, die in ihren Ovarialtumoren diese Zellen aufweisen, wurden erhöhte Cortisolspiegel im ovarialen und peripheren Venenblut gefunden (240).

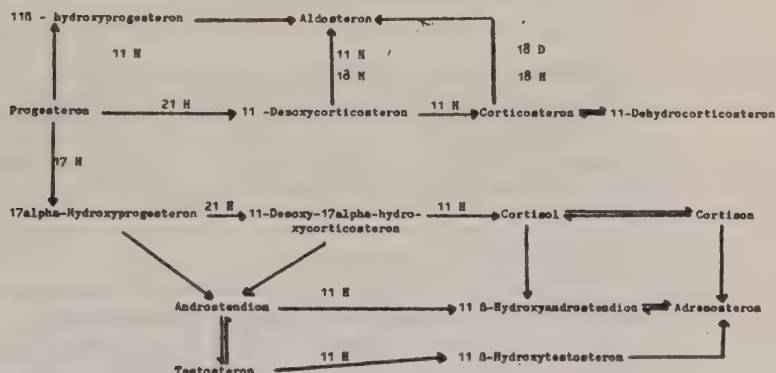
Außerdem wurde bei der Untersuchung von virilisierenden Tumoren erhöhte Cortisolbindungskapazitäten festgestellt, die durch die Androgenerhöhung induziert wurden, sodaß sich keine klinischen Anzeichen eines Cortisolüberschusses zeigten (240). Es wäre deshalb denkbar, daß mehrere androgenproduzierende Ovarialtumoren zur Cortisolsynthese fähig sind, ohne daß dies klinisch manifest wird.

Präoperativ führen exogene Gaben von ACTH bei Lipoidzelltumoren zu einem Anstieg der 17-Ketosteroide und

der 17-Hydroxycorticosteroide im Urin, ferner zu einer Zunahme der 17 α -OH-Progesteronproduktion; postoperativ zeigte sich ein Abfall dieser Werte. Wegen dieser ACTH-Abhängigkeit wurde eine gemeinsame Herkunft der Tumorzellen und der Nebennierenrindenzellen diskutiert.

Die physiologische Corticosteroidbiosynthese in der Nebennierenrinde (Abb. 11) erfolgt einmal ausgehend von Progesteron und zum anderen ausgehend von 17 β -Hydroxyprogesteron. Hierzu ist eine 21-Hydroxylase und eine 11-Hydroxylase notwendig, also Enzyme, die normalerweise zwar für die Nebennierenrinde, nicht aber für die Steroidbiosynthese des Ovars charakteristisch sind.

Abbildung 11 (103)



Biosyntheschema der Nebennierenrindenhormone

H = Hydroxylase
D = Desmolase

Biosyntheseuntersuchungen mit Lipoidzelltumoren ergaben keine 11-Hydroxylaseaktivität. Lediglich eine geringe Aktivität der 21-Hydroxylase konnte nachgewiesen werden (28). Diese Ergebnisse sprechen gegen eine Abstammung der Tumorzellen von Nebennierenrindenzellen.

Erwiesen ist eine Aldosteronproduktion durch eindeutig aus dem Ovarialstroma entstandenen Tumoren. EHRLICH (61), beschreibt einen Sertoli-Zelltumor, der gleichzeitig Östrogen und Aldosteron produzierte. TODESCO (306) berichtete über ein polymorphes malignes Arrhenoblastom mit Aldosteronproduktion. Das Aldosteron ließ sich eindeutig mit der Radioisotopentechnik im neoplastischen Gewebe nachweisen.

6.2.5 Paraneoplastisches Syndrom bei Ovarialtumoren (s.a. Kap.7 klinische Symptomatologie)

In seltenen Fällen treten bei Ovarialtumoren sogenannte paraneoplastische Endokrinopathien auf. Es handelt sich dabei um eine Produktion von Hormonen oder hormonähnlichen Substanzen, die im allgemeinen nicht vom Ovarialgewebe synthetisiert werden können. Die gebildeten Hormone sind meist Polypeptide oder Proteine (167).

6.2.5.1 Hämolytische Anämie

Der präzise Mechanismus des hämolytischen Vorgangs, der bei Ovarialtumoren sehr selten auftritt (182), ist noch nicht geklärt. Hämolysestudien von BURKERT (29) weisen auf einen ungewöhnlichen Faktor im Patientenserum hin, der normale Erythrozyten nach einstündigem Kontakt so verändert, daß diese nicht mehr in vitro inkubiert werden können.

Eine Antikörperproduktion durch den Tumor ließ sich bisher jedoch nicht nachweisen. Mehrere Autoren halten es für wahrscheinlich, daß die Tumoren Ursprung für Antigene sind, die die Produktion von Antikörpern stimulieren, welche unter anderem gegen die Erythrozyten agieren. Man vermutet, daß solche Antigene aus Tumorproteinen entstehen

können, möglicherweise durch Aufspaltung von Peptidketten (167).

6.2.5.2 Hypoglykämie

Die bisher beobachteten 3 Fälle bei Ovarialtumoren (190, 188, 218) sind noch nicht geklärt. Einiges spricht jedoch für die Produktion einer insulinähnlichen Substanz; so konnten in einigen Fällen extrapankreatischer Tumoren eine Blutzuckersenkung durch Tumorextrakte herbeigeführt werden. Auch konnte mit immunologischen und biologischen Methoden in mehreren Tumoren eine insulinähnliche Aktivität aufgezeigt werden (107).

6.2.5.3 Hyperkalzämie

Über die Häufigkeit von paraneoplastischer Hyperkalzämie bei Ovarialtumoren differieren die Angaben: 0,47% - 8,2% (69).

Bisher wurde für die Entstehung der paraneoplastischen Hyperkalzämie eine parathormonartige Wirkstoffproduktion durch den Tumor angenommen. 1980 gelang es bei einem Karzinom, daß in einem gutartigen ovarialen zystischen Teratom entstanden war, Prostaglandin E (PGE) als Ursache für die gleichzeitig aufgetretene schwere Hyperkalzämie (17,9 - 18,5 mg/dl) zu identifizieren (137). Die Menge des immunreaktiven PGE im Tumorgewebe betrug $446 \pm 8,5$ ng/g Trockensubstanz (normales Ovarialgewebe: $29,4 \pm 6,7$ ng/g).

6.2.5.4 Karzinoid-Syndrom

Karzinoiden sind Tumoren der enterochromaffinen Zellen, die Serotonin bilden. Die Tumoren enthalten bei hoher Decarboxylase- und niedriger Monoaminooxidaseaktivität verhältnismäßig hohe Mengen an Serotonin, sodaß der Serotoninpool beim Karzinoid-Patienten mehrere Gramm beträgt. Das Abbauprodukt, das 5-Hydroxyindolacetat wird vermehrt mit dem Urin ausgeschieden (167).

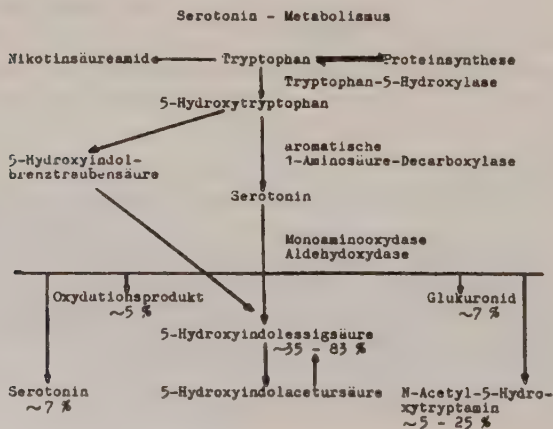
Das Karzinoid des Ovars ist sehr selten (46 Fälle zwischen

1939 und 1970 (275)). 45,1% der Karzinoide zeigten die typischen Symptome des Karzinoid-Syndroms (36), bei den sekundären lag der Prozentsatz bei 51,4%.

Serotonin wird in den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes und im ZNS synthetisiert. Es wird als Überträgersubstanz an den Nervenendigungen betrachtet und dürfte auch eine Rolle bei der Hämostase sowie der Steuerung der Nierenaktivität spielen. Außerdem hat es eine Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäße, des Respirations- und Gastrointestinaltrakts. Die Rolle in der Blutgerinnung sowie die Bedeutung des Gehirnserotonins sind noch nicht eindeutig geklärt.

Ausgangspunkt der Serotoninbiosynthese ist L-Tryptophan, das durch eine Hydroxylase zunächst in 5-Hydroxytryptophan und durch eine pyridoxalphosphatabhängige Decarboxylase in das biogene Amin umgewandelt wird. Normalerweise wird ca. 1% des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophan zu Serotonin verarbeitet. Beim Karzinoid-Syndrom kann dieser Anteil auf 60% ansteigen (149). Das Abbauprodukt, das 5-Hydroxyindolacetat wird vermehrt mit dem Urin ausgeschieden.

Abbildung 12 (103)



Die Biosynthese des Serotonins beruht nicht auf einer Funktionssteigerung der einzelnen Tumorzelle, sondern auf der insgesamt erhöhten Zellmasse des Tumors (317). Zwischen Tumorgehalt und Synthese von Serotonin, gemessen an der Ausscheidung des Hauptmetaboliten 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) ergibt sich keine Abhängigkeit (21). Nach Zufuhr von ^{14}C -markiertem 5-Hydroxytryptophan kam es zu keiner Vermehrung der Substanz im Karzinoid-Gewebe, jedoch zu einer beschleunigten Metabolisierung (317).

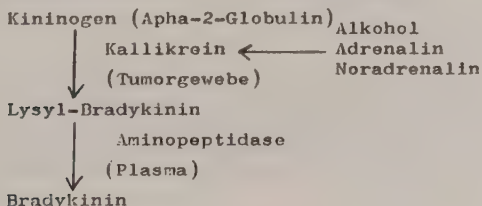
In der Analyse von 35 Fällen sekundärer Ovarialkarzinomide wurde bei 13 Fällen die 5-HIAA-Urinausscheidung untersucht, allerdings in 4 Fällen nur qualitativ (237). Bei begleitendem Karzinoid-Syndrom fand sich bis auf einen Fall immer ein erhöhter 5-HIAA-Wert, während die Untersuchung bei Patientinnen ohne Karzinoid-Syndrom in 3 Fällen einen negativen und in 4 einen positiven Befund ergab.

Neben dem Serotonin scheinen noch andere Hormone gebildet zu werden, die aber bisher bei Ovarialtumoren nicht nachgewiesen werden konnten, wie z.B. Kallikrein (187), ACTH, Cortisol (120), Insulin (6), Prostaglandin (251) u. Histamin (103).

Der durch Katecholamine induzierte Flush funktioniert über das Kininsystem, da die Tumorzelle unter Katecholamineinwirkung Kallikrein ins Blut abgibt, was eine Freisetzung von Plasmakinin bewirkt (1). Andererseits kann Serotonin wiederum Katecholamine freisetzen, diese aber auch Serotonin.

Abbildung 13 (103)

Kininfreisetzung beim Karzinoid-Syndrom



6.2.5.5 Cushing-Syndrom

Manche Ovarialtumoren können ein Hormon sezernieren, das biologisch, physikalisch, chemisch und immunologisch nicht von hypophysärem ACTH unterscheidbar ist. Durch seine Wirkung auf die NN-Rinde kann dieses ektoische Hormon alle chemischen und klinischen Abnormalitäten des Cushing-Syndroms bewirken. In den letzten Jahren wurde über mehrere Ovarialtumoren mit ektoischer ACTH-Sekretion berichtet. Die Tumoren waren verschiedenen Ursprungs, histologisch zeigten sie kein einheitliches Muster und glichen auch nicht Hypophysengewebe (160, 236).

In allen Fällen, in denen genaue Bestimmungen durchgeführt wurden, waren das Plasma-ACTH und die Plasma- und Urin- 17-Hydroxycorticosteroide erhöht und konnten durch Dexamethason-Gaben gehemmt werden. ACTH-Aktivität konnte im Tumor nachgewiesen werden, nicht aber in tumorfreiem Gewebe. Meist war die ACTH-Konzentration unter der Norm.

Mit ziemlicher Sicherheit fand die erhöhte Corticosteroidproduktion, die für die Cushing-Symptome verantwortlich waren, in den hyperplastischen Nebennierenrinden statt, was aus der Hormonsekretion des Ovarialtumors resultierte. Diese These wird unterstützt durch einen Inkubationsversuch mit 4-C^{14} -Progesteron, wobei keine 17-Hydroxylase-Aktivität und keine Seitenkettenabspaltung zu Androstendion nachgewiesen wurde (103).

6.2.5.6 Polyzythämie-Erythrämie (103)

Erythrämie ist das am häufigsten vorkommende paraneoplastische Syndrom; bei 34% der Neoplasien wird über eine Erythrämie berichtet (87). Von der Polyzythämia vera unterscheidet sie sich durch das Fehlen von Leuko- und Thrombozytose.

Aus Tumorextrakten konnte ein die Erythropoese stimulierender Faktor (ESF) gewonnen werden, der chemisch und physikalisch mit dem Erythropoietin identisch erschien und der durch ein Antiserum gegen humanes Urin-Erythropoietin

inaktiviert wurde. Paraneoplastische Erythrämie ist sehr häufig beschrieben bei Nierentumoren, Kleinhirnhämangioblastomen und bei etwa 7% der Uterusmyome. In seltenen Fällen tritt sie bei Ovarialtumoren auf, besonders bei virilisierenden Lipoidzelltumoren (91, 189, 219).

6.2.6 Choriongonadotropineproduzierende Ovarialtumoren

6.2.6.1 Hormontyp

Das Proteohormon Choriongonadotropin besteht aus einer nicht kovalent gebundenen α - und einer β -Untereinheit mit einem Molekulargewicht von etwa 30 000. Die Translation der beiden Untereinheiten erfolgt an verschiedenen m-RNAs (150, 185).

HCG ist ein Glykoprotein, dessen relativ hoher Kohlehydratanteil im wesentlichen aus Mannose und Galaktose besteht. Die Peptidkette der β -Untereinheit bewirkt die biologische und immunologische Spezifität. Sie setzt sich aus einer Sequenz von 147 Aminosäuren zusammen. Die α -Untereinheit ist mit der von LH fast identisch.

6.2.6.2 Wirkung des HCG

HCG unterscheidet sich in seiner Wirkung nicht sehr von LH; es stimuliert sowohl die weiblichen als auch die männlichen Keimdrüsen. HCG beschleunigt die Östrogensynthese; eine Steigerung der Progesteronbildung im Corpus luteum wurde auch beobachtet (154). POLIAK (231) zeigte, daß HCG-Gaben bei Frauen in der Postmenopause zur Hyperplasie der Hiluszellen mit deutlicher Östrogenaktivität führten. Durch HCG werden die Endopeptidasen des Corpus luteum aktiviert, während die des Liquor folliculi gehemmt werden. HCG bewirkt eine Beschleunigung des Zitronensäurezyklus, eine Aktivierung des Kohlensäureanhydrase im Fortpflanzungstrakt und der Histaminase im Endometrium; außerdem besteht eine Abhängigkeit des Phosphorstoffwechsels in den Ovarien (103).

Die Hypophyse wird je nach HCG-Produktion mehr oder weniger gebremst; der Spiegel an hypophysären Gonadotropinen ist also erniedrigt oder liegt im unteren Normbereich.

Die 17-Ketosteroide, als Maß für die Androgenproduktion, und Östrogenwerte können erhöht sein, insbesondere Mischtumoren, die Zellanteile besitzen, die diese Hormone produzieren können. Außerdem kann Choriongewebe selbst Östrogene produzieren. Virilisierungszeichen bei erhöhter Androgenproduktion liegen nicht vor, es wird angenommen, daß das Testosteron von den im selben Tumor vorhandenen Trophoblastenzellen aromatisiert wird (103).

Neben der HCG-Produktion lassen sich in bestimmten Ovarialtumoren, wie in der Plazenta, HPL und eine TSA-ähnliche Substanz nachweisen; insofern ahmt das Tumorgewebe eine hypophysäre Funktion nach; gleichzeitig bewirken diese Tumoren eine Veränderung der ovariellen Steroidproduktion.

6.2.6.3 Vorkommen

HCG wird in der LANGHANS'schen Zellschicht der Chorionzotten der Plazenta gebildet. Besondere Bedeutung hat HCG zur Frühdiagnostik einer Gravidität erlangt. Schon 22-24 Tage nach Konzeption kann ein positiver Ausfall des HCG-Tests erwartet werden.

Werden nicht HCG-spezifische Testsysteme benutzt, können falsch-positive Ergebnisse entstehen. Bei abnorm erhöhter Ausscheidung von LH reagiert dieses z.T. mit den gegen HCG gerichteten Antikörpern. Ferner finden sich stark erhöhte Werte bei Blasenmohle (ödematös wuchernde Chorionzotten) und deren maligner Entartung, dem Chorionepitheliom.

Ferner sind auch nicht-trophoblastische Tumoren prinzipiell zur HCG-Bildung befähigt (202); (33% der Pankreaskarzinome, 22% der Magenadenokarzinome und 9% der Lungenkarzinome). Normale menschliche Gewebe wie Hypophyse, Leber, Ovar, und selbst Bakterien synthetisieren HCG-artige, allerdings nicht glykolysierte, Proteine (266,284).

altrakts wurden meßbare Werte von HCG gefunden, ebenso wie bei normalen nicht schwangeren Frauen in einer mittleren Konzentration von 19 pg HCG/ml (0,045 mIU/ml) (31).

Bei den Ovarialtumoren sind es vor allem die germinativen Ursprungs bei denen es zur HCG-Produktion kommt. Dabei sind Chorionkarzinome immer und Embryonalkarzinome sehr häufig mit einer HCG-Ausscheidung vergesellschaftet. Seltener wird HCG beim Dysgerminom, Teratokarzinom und Gonadoblastom nachgewiesen (148). Außerdem wurde HCG zu 42 % bei Adenokarzinomen des Ovars gefunden (70).

Interessant erscheint die Beobachtung, daß meßbare Mengen von immunreaktivem β -HCG im Blut gesunder Personen gefunden wurde, nachdem die HCG-Antikörper eliminiert wurden (318). Von sehr niedrigen HCG-Antikörperspiegeln bei einigen Karzinompatienten wurde auch von manchen Autoren berichtet (318). CARENZA et al (33) vermuteten daher einen Regulationsmechanismus des HCG-Spiegels durch Isoantikörper.

Zur Lokalisation der HCG-Synthese haben sich immunhistologische Methoden eingeführt. Meist wird dabei die indirekte Immun^o/peroxidase-Technik angewandt, wie sie von KURMAN u. NORRIS (145, 146) beschrieben wurde. Bei den Keimzelltumoren erwiesen sich Syncytiotrophoblasten Elemente (Chorionkarzinom) oder syncytiotrophoblastische Riesenzellen als die hormonproduzierenden Zellkorrelate (148). Nach neueren Untersuchungen besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß sich Karzinomzellen zu Riesenzellen mit HCG-Produktion differenzieren bzw. entdifferenzieren können (41), was die Bildung von HCG durch Tumoren ohne placentare Elemente erklären würde.

6.2.6.4 HCG in Körperflüssigkeiten

MASAHIRO HATTORI et al (100) führten bei vier verschiedenen malignen HCG-produzierenden Tumoren Untersuchungen

von Plasma, Urin, Aszites und Tumorextrakten durch. Es handelte sich dabei um ein undifferenziertes Karzinom und ein Choriokarzinom der Blase, ein bösartiges Teratom des Peritoneums und ein Pankreaskarzinom. Ihre Ergebnisse dürften auch für die Betrachtung bei HCG-produzierenden Ovarialtumoren von Bedeutung sein.

Obwohl neben freien α - und β -Untereinheiten auch vollständige Moleküle von HCG in allen Proben gefunden wurden, war der Anteil der β -Untereinheiten in den untersuchten Tumorgewebeextrakten höher als in denen der Plazenta, was evtl. auf eine vorzugsweise Erhöhung der m-RNA für β -Untereinheiten bei HCG-produzierenden Tumoren zurückzuführen ist. Bei der Gel-Filtration zeigte sich, daß die Anteile von HCG, α - und β -Untereinheiten bei den einzelnen Tumoren verschieden waren und sich auch die Elutionsprofile von Plasma, Urin und Tumorextrakten leicht unterschieden. In allen Urinproben wurden außerdem leichtgewichtige Molekülanteile von HCG und β -HCG gefunden.

Da die Dissoziation von HCG durch die Untersuchungsverfahren nach Angabe der Autoren unwahrscheinlich ist, wird der Grund für die molekulare Heterogenität des HCG in der Verschiedenheit der Aminosäuren-Sequenz oder des Kohlehydratanteils gesucht.

Die Verschiedenheit des HCG-Profiles in den einzelnen Körperflüssigkeiten könnte sich evtl. hilfreich für die diagnostische Unterscheidung von HCG-produzierenden Tumoren erweisen.

6.2.6.5 HCG-Ausscheidung im Harn

Die höchste HCG-Produktion findet man beim Choriokarzinom mit Werten zwischen 200 000 und 800 000 IE/l. Bei Teratomkarzinomen ergaben die meisten Urinalanalysen Werte zwischen 20 000 und 50 000 IE/l.

In der Arbeit von HERTKORN (103) sind die HCG-Urinwerte einzelner Tumoren von verschiedenen Studien zusammengestellt.

Tabelle 9

HCG-Ausscheidung bei germinativen Ovarialtumoren IE/1

primäres Choriokarzinom	331 392
metastatisches Choriokarzinom	640 000
Dysgerminom-Mischtumor	2 560 000
Dysgerminom	4 000
Dysgerminom + Choriokarzinom	40 000
Teratokarzinom	120 000
Embryonal-Karzinom	780
Gonadoblastom	208
Choriogonadoblastom	12 500
undifferenziertes Mesenchynom	430
papilläres Zystadenokarzinom	25 000
muzinöses Zystadenokarzinom	1 720

6.2.6.6 HCG-Messung

Wegen der ausgeprägten Strukturhomologie von LH und HCG konnten mit dem herkömmlichen Radioimmunassay LH und HCG nicht unterschieden werden. 1972 gelang es VAITUKAITIS et al einen RIA zu entwickeln, der spezifisch gegen die Untereinheit des HCG gerichtet war (311) und es ermöglichte, auch in Gegenwart von LH niedrigste Spiegel von HCG zu messen (über 5 mIU/ml).

RUTANEN et al (246) vermuteten auch eine mögliche Kreuzreaktion des β -HCG-RIAs mit Urin-Fraktionen, die Stoffe enthalten mit derselben carboxyterminalen Aminosäuresequenz wie β -HCG und im Urin von Frauen nach der Menopause auftreten können. Postoperative positive β -HCG-RIAs ohne Anzeichen von Neoplasien wären so zu erklären; diese Erscheinung mindert jedoch die Spezifität von HCG-Therapiekontrollen, da falsch-positive Ergebnisse zu erwarten sind.

Bei der Testmethode von VAITUKAITIS ist es nicht möglich, isolierte β -Untereinheiten zu messen, wie es der spezifischere Test nach FRANCHIMONT et al (74) ermöglicht.

So wird z.B. der Fall eines ovarialen Embryonalkarzinoms beschrieben, bei dem nur die Ausscheidung von β -Unterein-

heiten erhöht war, während HCG- und α -Untereinheitenspiegel normal waren (163). Diese Besonderheit wird durch den Test von VAITUKAITIS nicht erfaßt, könnte aber bei der Charakterisierung des Tumormaterials von Nutzen sein, da Tumoren, die nur Untereinheiten produzieren, einen niederen Zelldifferenzierungsgrad besitzen.

LINDSTEDT (74) fordert daher eine klare Unterscheidung in der Nomenklatur des "B-HCG" RIAs zwischen dem Test der HCG + B-Peptide mißt und dem der nur freie B-Peptid-Kettenkonzentrationen ermittelt und nur geringe Kreuzreaktionen gegen das gesamte HCG-Molekül zeigt.

Es wird auch von Patientinnen mit Choriokarzinomen berichtet, bei denen bei der Entwicklung von cerebralen Metastasen ein Ansteigen der α -Untereinheitenspiegel gemessen wurde, während die B-Untereinheitenwerte sanken oder nicht mehr meßbar waren (49). Auch hier zeigte sich der Nutzen einer getrennten Messung beider Untereinheiten. Es wird jedoch betont, daß der bisher allgemein angewandte Test nach VAITUKAITIS für die Schwangerschaftsdiagnostik und die Messung der Hormonspiegel der meisten Trophoblastentumoren ausreicht.

Trotz der geschilderten Störmöglichkeiten stellt der B-HCG-RIA nicht nur beim Choriokarzinom sondern auch bei anderen Ovarialtumoren, besonders aber bei den Keimzelltumoren, eine Möglichkeit der Therapie- und Nachkontrolle dar.

Nach KURMAN (144) sollten keine prognostischen Schlüsse aus erhöhten prätherapeutischen HCG-Spiegeln gezogen werden, da das Vorhandensein an syncytiotrophoblastischen Riesenzellen keinen Einfluß auf die Prognose hat.

6.3 Tumormarker

Was man heute als frühes Stadium eines Tumors bezeichnet, ist im Sinne der Tumorentwicklung eigentlich schon spät. Um einen Tumor, ob gut- oder bösartig, im Gewebe erkennen zu können, muß er bereits eine Größe von 0,5 - 1 cm erreicht haben. Zu dem Zeitpunkt sind aber aus einer entar-

teten Zelle bereits eine große Anzahl bösartiger Zellen entstanden. Schwer zugängliche Tumoren, wie maligne Ovarialneoplasien, entziehen sich noch weitgehend einer Frühdiagnose. Deshalb ist die Suche nach Tumorerkennungsmerkmalen, die die heutigen diagnostischen Verfahren übertreffen, in den letzten Jahren intensiviert worden.

Tumormarker sind Substanzen, die vom Tumor produziert werden und deren Nachweis als eindeutiges Indiz für eine maligne Entartung gewertet werden kann. Der ideale Tumormarker wäre eine Substanz, die

- schon in geringen Mengen nachweisbar ist, um eine bösartige Entwicklung im Anfangsstadium erkennen zu können
- in Blut und/oder Urin zu finden ist, um damit sonst nicht erkennbare maligne Neoplasien aufzuspüren
- spezifisch für einen histologischen Tumortyp ist und dadurch eine eindeutige Diagnose zuläßt
- Aussagen über den Verlauf der Krankheit und Heilungschancen möglich macht und den Erfolg der therapeutischen Behandlung dokumentiert

Im Folgenden wird ein Überblick gegeben über die Tumormarker bei Ovarialkarzinomen, bei denen bisher die ausführlichsten und gesichertsten Untersuchungsergebnisse vorliegen. Die Aussagekraft eines dieser Tumormarker allein ist bezüglich der Sensitivität und Spezitivität sicher begrenzt, erhöht sich jedoch, wenn mehrere gleichzeitig untersucht werden (1). Außerdem ist die Varität der morphologischen Formen der malignen Ovarialtumoren so groß, daß es unwahrscheinlich ist, daß ein einziger Tumormarker gefunden wird, der für alle Arten von Ovarialtumoren spezifisch ist.

6.3.1 HCG als Tumormarker bei Ovarialtumoren

Im Gegensatz zum Choriokarzinom, bei dem HCG als idealer Tumormarker bezeichnet werden kann, wird sein Wert als Tumormarker bei Ovarialkarzinomen bezweifelt (33,174).

So konnten CARENZA et al (33) feststellen, daß meßbare HCG-Werte auch bei Kontrollgruppen ohne Tumorerkrankung auftraten. HCG konnte auch in Hypophysengewebe, Ovarialflüssigkeit und Blut bei nicht schwangeren Frauen ohne Tumorerkrankung nachgewiesen werden. Außerdem korrelierten die Hormonspiegel nicht mit dem klinischen Krankheitsverlauf der Karzinompatientinnen.

In der Untersuchung von RUTANEN et al (246) ließ sich ektopisches HCG bei 49 von 276 Krebspatientinnen (18%) und bei 15 von 104 tumorfreien Patientinnen (14%) finden. Auch hier ergab sich keine eindeutige Korrelation zum Krankheitsverlauf.

6.3.2 Tumor Antigene

Zusätzlich zu den Histokompatibilitätsantigenen gibt es eine Anzahl von molekularen Determinanten auf den Membranen von entarteten Zellen, die eine Immunantwort des Wirts induzieren. Sie werden nicht in normalem Gewebe gefunden und sind klassenspezifisch, d.h. sie werden in den meisten Tumoren desselben histologischen Typs gefunden.

Die meisten spezifischen Antigene bei Ovarialtumoren, die isoliert wurden, wurden von IMAMURA et al (112) und von BARLOW u. BHATTACHARYA (18) entdeckt. Das von letzteren dargestellte Antigen scheint allen serösen und muzinösen Zystadenokarzinomen des Ovars gemeinsam zu sein und wurde OCAA genannt (Ovarian cystadenocarcinoma Associated Antigen). Dieses Antigen wurde weder in normalem Ovarialgewebe gefunden, noch bei gutartigen ovarialen Erkrankungen. Außerdem wurde es bei keiner weiteren Erkrankung gynäkologischer oder nichtgynäkologischer Art nachgewiesen. Ein weiteres Antigen, das OCAA-1 genannt wurde, ist weiter verbreitet als OCAA und wird in ungefähr 90% aller ovarialen und anderen gynäkologischen Tumoren gefunden, außerdem in Kolon-, Brust-, Pankreas- und anderen Tumoren.

IMAMURA et al (112) identifizierten sechs Antigene in Extrakten von ovarialen Zystadenokarzinomen. Von diesen scheinen zwei relativ spezifisch für ovariale Karzinome

zu sein, obwohl ähnlich wie bei den Antigenen dargestellt von BARLOW und BHATTACHARYA Kreuzreaktionen beobachtet wurden. Das Antigen, das von IMAMURA et al als OVC-1 bezeichnet wurde, konnte in Epithelzellkarzinomen des Ovars und einigen Karzinomen der Cervix, der Brust, des Magens und des Pankreas gefunden werden. Außerdem findet es sich im Serum von schwangeren Frauen und in plazentarer und Amnionflüssigkeit. Es wird angenommen, daß OVC-1 mit OCAA-1 identisch ist. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die ovariellen Antigene, die von IMAMURA et al identifiziert wurden.

Tabelle 10

Ovarielle Antigene, identifiziert durch IMAMURA et al (112)

OVC-1 Schwangerschaftsassoziertes Antigen:

bei Ovarialkarzinomen, anderen Karzinomen
und normalem Lungen- und Nierengewebe

OVC-2 Fetales Antigen:

bei Ovarialkarzinomen, im fetalem Intestinum,
in Plazenta und Amnionflüssigkeit

OVC-3 Schwangerschaftsassoziertes Antigen:

"pregnancy zone protein"

OVC-4 CEA

OVC-5 Normales Glycoprotein:

Kreuzreaktion mit CEA

OVC-6 Individuellspezifisches Antigen:

auf einen Typ von Ovarialkarzinom beschränkt

6.3.3 Fetale Antigene

Zusätzliche zu den tumorspezifischen Antigenen können die Membranen neoplastischer Zellen auch Antigenkomponenten enthalten wie sie während der Embryonalentwicklung vorliegen oder während verschiedener Stadien der zellulären Differenzierung. Sie sind in ausgereiftem Gewebe gewöhnlich nicht oder in nicht meßbar kleinen Mengen vorhanden, können jedoch bei neoplastischen Zellen wieder auftauchen und im Individuum als Antigene wirken, jedoch ist die Immunreaktion gewöhnlich schwächer als bei den Tumorantigenen, wahrscheinlich weil die fetalen Antigene dem Organismus schon "bekannt" sind.

Fetale Antigene zeigen im allgemeinen gegeneinander Kreuzreaktionen innerhalb einer Vielzahl von Tumortypen und verschiedenen Tumorstadien und sind nicht für einen bestimmten neoplastischen Zelltyp spezifisch (68) .

Zur Gruppe der fetalen Antigene gehören:

- carcinoembryonales Antigen (CEA)
- Alpha-Fetoprotein (AFP)
- schwangerschaftsassoziertes Alpha₂-Glykoprotein (Alpha₂- PAG)
 identisch mit: Schwangerschaftsprotein SP-3,
 Pregnanzzy-Zone-Protein, schwangerschafts-
 assoziiertes Alpha₂-Makroglobulin (PAH),
 Serumfaktor Xh
- einige der OVC-Antigene (IMAMURA et al (112)) s.d.

6.3.3.1 CEA als Tumormarker bei Ovarialtumoren

Charakteristik

Carcinoembryonales Antigen (CEA) wurde 1965 zum ersten mal von GOLD und FREEDMAN (86) definiert als tumorspezifisches Antigen in Gewebeextrakten von Karzinomen des menschlichen Verdauungstrakts. CEA ist ein Glykoprotein der Zelloberfläche von einem Molekulargewicht von ca. 180 000 Daltons, das von metastasierenden Tumoren in den Blutkreislauf abgegeben wird.

Durch immunhistochemische Techniken konnte das CEA auf

der Oberfläche von schleimproduzierenden Zellen der Plasmamembran gefunden werden, die die Lumen der neoplastischen Acini begrenzen. Der normale CEA-Serumspiegel wird mit weniger als 2,5 ng/ml angegeben, obwohl die chemische Identifikation relativ unexakt ist und man inzwischen weiß, daß es mehrere verschiedene Antigene sind, die der CEA-Kategorie zugerechnet werden müssen (331).

Bestimmungsmethoden

Bei der CEA-Bestimmung werden verschiedene radioimmunologische Methoden angewandt. Die Angaben der Untersucher über positive Werte bei gynäkologischen Erkrankungen variieren stark, bei Ovarialkarzinomen z.B. von 9 - 80% (174). Auch bei den verschiedenen Stadien ermittelten verschiedene Untersucher sehr unterschiedliche Prozentsätze an positiven Ergebnissen: Stadium I, 26 - 50%; Stadium II, 33 - 50%; Stadium III, 32 - 75%; Stadium IV, 56 - 73%. Bei normalen Kontrollgruppen betrugen die gemessenen CEA-Serumwerte 1 - 20 ng/ml (332).

Die Begründung für die stark variierenden Untersuchungsergebnisse mag darin liegen, daß verschiedene RIA-Methoden angewandt wurden (modifizierte FAFF-Technik, Zirconyl-Gel Technik, Doppel-Antikörper Technik, Ammoniumsulfat Technik (174)). So ergab eine vergleichende Untersuchung der Doppel-Antikörper(DA)-Technik mit der Ammoniumsulfat(AS)-Technik (174) bei 100 Fällen von Ovarialkarzinomen, daß nur in 6 Fällen beide Werte erhöht waren, während bei der DA-Technik 16% und bei der AS-Technik 20% erhöht waren (normale CEA-Spiegel: DA-Techn.: $16,67 \pm 4,09$ ng CEA/ml; AS-Techn.: 1,5 ng CEA/ml).

Dieses Ergebnis ist auch damit zu begründen, daß es mehrere CEA-Subpopulationen und CEA-artige Moleküle gibt, die bei den verschiedenen Meßmethoden zu unterschiedlichen Anteilen erfaßt werden. Bei Lungen- und Magen-Tumorextrakten wurden bei der CEA-Untersuchung Unterschiede in der elektrophoretischen Mobilität der beiden CEAs gefunden (51).

CHISM (40) fand, daß das CEA von Ovarialkarzinomen sich von dem der Kolonkarzinome hinsichtlich des Molekulargewichts,

der immunologischen Aktivität und der Lecitin-bindenden Determinante unterschied.

Die Tests sind zwar bezüglich ihrer Sensitivität ähnlich, unterscheiden sich jedoch in ihrer Spezitivität, da sie jeweils mit unterschiedlichen CEA-Anteilen präzipitieren. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß sich verschiedene Tests ergänzen, wie Tabelle 11 zeigt

Tabelle 11 (174)

Serum-CEA-Testergebnisse: DA- und AS-Technik

	Patientenanzahl	Nur DA positiv	Nur AS positiv	Beide positiv	Wenigstens einer positiv
Kontrollgruppe	100	3	0	0	3
Ovarialtumor	100	16	20	6	30

Da erhöhte CEA-Spiegel nicht nur bei ovarialen Tumoren, sondern auch bei anderen Neoplasien gefunden wurden, ist der diagnostische Wert für die malignen Ovarialtumoren herabgesetzt.

Erhöhte CEA-Werte wurden außerdem nicht nur bei Patienten mit malignen Tumoren, sondern auch bei Patienten mit Entzündungen und bei Rauchern gefunden.

Insgesamt liegen verschiedene Meinungen über den Wert der Plasma-CEA-Bestimmung vor, wenn es um die Diagnosestellung, die Therapie- und Nachkontrolle bei Ovarialtumoren geht. Einige Studien tendieren zu der Aussage, daß CEA kaum aussagekräftig bezüglich der Ovarialkarzinome ist (LAURENCE 1972 (153), SEPPALA 1975 (270), LEVIN 1976 (156), SALLAN 1976 (249), STONE 1977 (252)). Andere Autoren glauben, daß sie bei der Behandlung von Nutzen sind (KHOO und MACKAY 1974 (135), DI SAIA 1977 (53), NAGELL 1977 (208)).

Tabelle 12

Inzidenz erhöhter Plasma-CEA-Spiegel bei ovarialen
Zystadenokarzinomen

Prozentuale Inzidenz				
		NAGELL et al 1977	KHOO und MACKAY 1976	DI SAIA et al 1977
Stadium I		42	48	26
Stadium II		33	50	50
Stadium III		32	78	58
Stadium IV		56	90	73
Differenzierung	hoch	28	43	
	mittel	43	65	
	nieder	54	94	
Histologie	muzinös	53	41	
	serös	31	77	

Bei der Diagnose und Differentialdiagnose scheint die Bestimmung von CEA nur eine geringe Rolle zu spielen (Tab. 12). Die meisten Untersucher sind der Meinung, daß die Höhe des CEA-Plasma-Spiegels mit der Tumormasse und/oder dem Stadium des Ovarialkarzinoms einhergeht (LAURENCE 1972 (153), KHOO und MACKAY 1976 (136), DI SAIA 1977 (53), STONE 1977 (286)). NAGELL et al 1977 (208) sind eher der Meinung, daß die CEA-Menge vom Tumortyp abhängig ist, wobei höhere Meßwerte eher bei muzinösen Zystadenokarzinomen auftreten. Alle Untersucher sind sich jedoch darüber einig, daß die CEA-Produktion bei wenig differenzierten Neoplasien größer ist als bei hoch differenzierten. Während KHOO und MACKAY 1976 (136) eine höhere Inzidenz von erhöhten CEA-Plasmaspiegeln bei Patienten mit serösen Zystadenokarzinomen fanden (Tab. 12), konnten MARCHAND et al 1975 (180) in diesen Tumoren durch immunzytochemische Methoden keine

erhöhten Werte feststellen. Obwohl CEA aus serösen Zystadenokarzinomen extrahiert werden konnte, scheinen Untersuchungen von Tumorextrakten eher die Untersuchungsergebnisse von MARCHAND et al zu bestätigen.

Die meisten Untersucher (KHOO und MACKAY 1976 (136), DI SAIA 1977 (53), NAGELL 1977 (208)) sind der Meinung, daß die Kontrolle der CEA-Plasma-Spiegel bei der Beurteilung der Effizienz einer Therapie nützlich ist und als zusätzliche Maßnahme bei der Entdeckung von Rezidiven und metastatischer Ausbreitung der Tumoren in Langzeituntersuchungen von Wert ist. STONE 1977 (286) und SCHMAAN (249) konnten sich dieser Meinung jedoch nicht anschließen, da in ihren Untersuchungen die Höhe der CEA-Plasma-Spiegel nicht mit dem Therapieerfolg korrelierten.

Da nicht alle Ovarialtumoren CEA zu produzieren scheinen, könnte es sich als nützlich erweisen, die Patientinnen zu selektieren, bei denen im Tumor durch die Immunperoxidase Technik CEA nachgewiesen werden kann. Nur bei diesen Patientinnen dürfte es sinnvoll sein, CEA-Messungen für die Rezidiverkennung einzusetzen (208).

Der Wert der CEA-Kontrolle erhöht sich, wenn zusätzlich noch andere Parameter (z.B. HCG, AFP) bestimmt werden.

6.3.3.2 AFP als Tumormarker

Charakteristik

Das Alpha₁-Fetoprotein (AFP) gehört zur Alpha₁-Globulinfraktion. Es ist im fetalen Plasma in höherer Konzentration vorhanden und wird in Leber und Dottersack gebildet. Die höchsten AFP-Serumspiegel im menschlichen Fetus, ca. 3 - 4 mg/ml Serum (3 - 4 x 10⁶ ng/ml) werden in der dreizehnten Schwangerschaftswoche gefunden, aber es ist schon ab der sechsten Woche meßbar. Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer nimmt der AFP-Spiegel ab und ist schließlich in der ersten postnatalen Woche nicht mehr meßbar (331).

Beim gesunden Erwachsenen ist AFP nur in Spuren, d.h. unterhalb der Nachweisgrenze, mit Immunpräzipitationsverfahren

nachweisbar. Es besitzt die Fähigkeit zur Östrogenbindung und könnte somit möglicherweise den Feten vor einem Überschuß mütterlicher Östrogene schützen. Bei 30 - 70% von Patienten mit Leberzellkarzinomen findet eine Biosynthese dieses Proteins in den Tumorzellen statt, von denen es ins Plasma abgegeben wird und dort nachgewiesen werden kann (167). AFP gehört, wie auch CEA, zu den onkofetalen Antigenen, da sie normalerweise während des Fetallebens auftreten, beim Erwachsenen ihr Auftreten jedoch die Ausnahme darstellt.

Die Bestimmung des AFP wird auch bei der pränatalen Diagnose eines Neuralrohrdefektes (Spina bifida, Meningomyelocele, Anencephalus) herangezogen. Bei der Amniozentese gelingt es mit hoher Treffsicherheit, das Krankheitsbild pränatal zu diagnostizieren (204).

Erhöhte AFP-Werte werden bei Embryonalkarzinomen, endodermalen Sinustumoren sowie bei Tumoren mit Dottersacktumor-Anteilen gefunden. Die Tatsache, daß meßbare AFP-Werte auch bei reinen Teratomen auftauchen, gab Anlaß zu der Vermutung, daß die unreife Neuralrohrkomponente des Tumors die Quelle der AFP-Produktion sein könnte (63). Diese Annahme konnte nicht bewiesen werden; wahrscheinlicher ist, daß die Teratome unentdeckte Dottersacktumor-Anteile enthielten, die das AFP produzierten.

TEILUMI et al (302) fanden heraus, daß die Zellen des Dottersackendoderms, die die endodermalen Sinus begrenzen, AFP produzieren. Sie konnten auch zeigen, daß die PAS-positiven Granula AFP enthielten.

Messung

Bis zur Einführung des Radioimmunassays 1980 wurden zur Messung der AFP-Serumspiegel die Counterimmunoelektrophorese (CIE) und die Elektroimmundiffusion verwandt. Die Counterimmunoelektrophorese ist eine semiquantitative Technik mit einer Sensitivität von 125 ng/ml; die Elektroimmundiffusion ist eine quantitative Technik mit der gleichen Sensitivität; RIAs haben eine höhere Sensitivität von 20 ng/ml (242).

Bei der Bestimmung der AFP-Werte in der Untersuchung von

TALERIAN et al (293) wurde nach folgender Methode vorgegangen:

- 1.) Bei einem "Screening" wurden alle Seren mit der Counter-immundiffusionsmethode modifiziert nach AIPERT et al (317) untersucht. Die Sensitivität dieser Methode beträgt 140 ng/ml.
- 2.) In allen Fällen mit einem AFP-Excess von 10 000 ng/ml (10 mg/l) wurde AFP mittels der radialen Immundiffusion bestimmt.
- 3.) In allen anderen Fällen wurde weiter mit RIA gemessen.
- 4.) In den letzten beiden Jahren verwendeten die Autoren auch eine von ihnen entwickelte Technik des Enzym-Immunoassays (318) mit gesteigerter Sensitivität.

AFP-Werte im Krankheitsverlauf

In der Untersuchung von ISHIGURO (115) wurden postoperativ die AFP-Serumspiegel von 5 Patientinnen mit ovarialen Dottersacktumoren und 3 mit soliden Teratomen des Ovars kontrolliert und mit dem postpartalen AFP-Serum-Verlauf einer Kontrollgruppe verglichen.

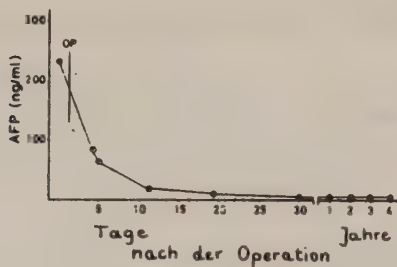
Der postpartale AFP-Spiegel ging mit hoher Korrelation (-0,9911) nach einer bestimmten Exponentialkurve zurück: $AFP = be^{-mx}$ (b = AFP-Konzentration gleich nach der Geburt, m = Steigungsrate, x = Tage nach der Geburt).

Die postoperativen Kurvenverläufe bei den Tumorpatientinnen zeigten ebenfalls exponentielle Verläufe. Jedoch waren bei Patientinnen mit unvollständiger Entfernung des Tumors die m-Werte und Korrelationskoeffizienten niedriger als bei denen mit vollständiger Tumorentfernung oder bei Frauen nach der Geburt. Bei 2 Patientinnen mit Rezidiven wurde eine Erhöhung des AFP-Spiegels festgestellt; bei 1 Patientin mit solidem Teratom ging der AFP-Spiegel nach einer Chemotherapie signifikant zurück.

Diese Untersuchung bestätigt die einhellige Ansicht, daß die Kontrolle von postoperativen AFP-Spiegeln einen brauchbaren Indikator darstellt zur Erkennung, ob die Tumoren (mit Dottersack- und/oder Embryonalelementen) vollständig

Abbildung 15 (115)

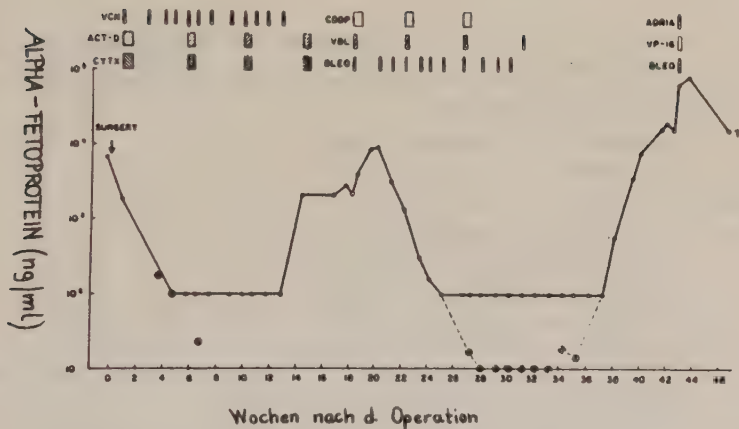
Serum-AFP-Bestimmung bei einer 31-Jahre alten Patientin mit reifem solidem Teratom; normale AFP-Spiegel 19 Tage postoperativ



Auch bei der Chemotherapie-Überwachung ist die AFP-Serum-Kontrolle von großem Nutzen, da sie einen empfindlichen Indikator des Therapieerfolgs darstellt. Abbildung 16 zeigt die AFP-Titer einer 28-jährigen Frau mit ovarialem Sinus-Tumor (Stadium III) mit rezidivierendem Verlauf unter Chemotherapie (242).

Abbildung 16 s.S. 107

Abbildung 16 (242)



⊗, AFP-Werte (RIA); . . , AFP-Werte (Elektroimmundiffusion und Counterimmunelektrophorese); ACT-D, Actinomycin D; ADRIA, Adriamycin; BLEO, Bleomycin; CDDP, cis-Diammine-dichloroplatinum (II); CYTX, Cyclophosphamid; VBL, Vinblastin; VCN, Vincristin; VP-16, Epipodophyllotoxin.

AFP-Werte bei verschiedenen gynäkologischen Erkrankungen

Die Tabellen 13-15 (112) zeigen die Ergebnisse einer AFP-Untersuchung von 198 Serumproben. Die Messungen wurden mit einem Doppelantikörper-RIA durchgeführt, dessen Sensitivität 5 ng/ml betrug. 20 ng/ml wurden als oberste Normgrenze festgelegt. Es zeigte sich, daß nur bei Patientinnen mit Dottersacktumoren und soliden Teratomen die AFP-Titer erhöht waren. Bei den soliden Teratomen konnten in den histologischen Untersuchungen keine Dottersackelemente gefunden werden. Die AFP-Konzentrationen korrelierten mit dem Tumorgewicht ($r = 0,9915$). Auch bei anderen Untersuchungen ergab sich eine Korrelation zwischen der Tumormasse und dem Serum-AFP-Spiegel (SELL 1976 (269); TALERMAN 1977 (292); MANN 1978 (178)).

Tabelle 13 (112)

Serum-AFP-Spiegel bei Patienten mit uterinen oder Vulva-
erkrankungen

	Anzahl der Patienten	AFP > 20 ng/ml	
		Anzahl	%
Gesunde Kontrollgruppe	53	0	0
Erkrankte Kontrollgruppe	20	0	0
Vulva Karzinom	2	0	0
Cervix Karzinom			
Squamöses Zellkarzinom	72	0	0
Adenokarzinom	2	0	0
Endometriumskarzinom	6	0	0
Choriokarzinom	14	0	0

Tabelle 14 (112)

Serum-AFP-Spiegel bei Patienten mit ovariellen Erkrankungen

	Anzahl der Patienten	AFP > 20 ng/ml	
		Anzahl	%
Seröses Zystadenokarzi- nom	12	0	0
Muzinöses Zystadenokar- zinom	4	0	0
Dermoidzyste			
mit maligner Transfor- mation	2	0	0
Dottersacktumor	5	5	100
Reifes solides Teratom	2	2	100
Unreifes solides Teratom	1	1	100
Dysgerminom	3	0	0

Tabelle 15 (112)

Nähere Angaben zu Patienten mit erhöhten Serum-AFP-Spiegeln

Fall Nr.	Alter	Seite	Histologie	Tumorgewicht (g)	Serum AFP (ng/ml)
1	31	R-Ovar	Dottersacktumor	900	91,200
2	28	R-Ovar	Dottersacktumor	480	1,300
3	26	R-Ovar	Dottersacktumor	850	102,400
4	17	L-Ovar	Dottersacktumor mit reifem zysti- schem Teratom	2,320	600,500
5	22	R-Ovar	Dottersacktumor	350	3,300
6	26	L-Ovar	Unreifes solides Teratom	1,000	780
7	31	R-Ovar	Reifes solides Teratom	2,500	280
8	14	L-Ovar	Reifes solides Teratom	1,900	2,520

Zusammenfassend ist zu sagen, daß AFP einen guten Tumormarker darstellt bei ovarialen und testikulären Tumoren, die Dottersackelemente enthalten, vergleichbar mit HCG beim Choriokarzinom (209).

Immunhistologische Klassifizierung der ovarialen Keimzelltumoren durch HCG- und AFP-Bestimmungen

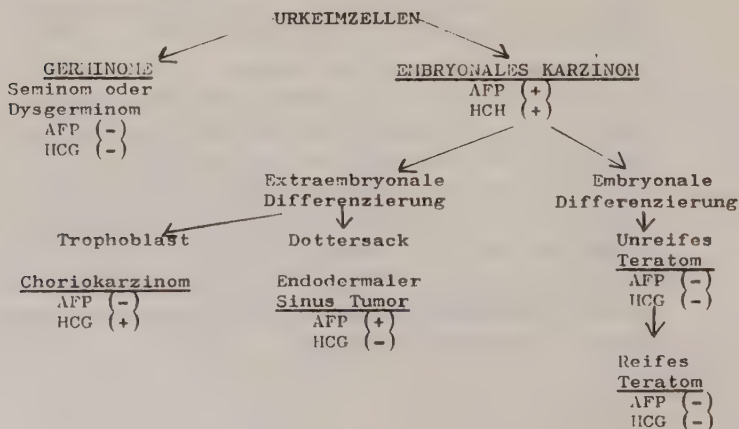
1941 entwickelte COONS eine Methode, mit der fluoreszierende Farbstoffe kovalent an Antikörper gebunden werden können. Diese Methode eignet sich zur Markierung bestimmter Antigene in histologischen Präparaten, hatte aber den Nachteil, daß das Gewebe (bzw. die Antigene) bei der Präparation nicht denaturiert werden durften, wie es bei formalinfixierten Geweben der Fall ist. Außerdem ließ die Auflösung dieser Methode zu wünschen übrig, sodaß es sehr schwierig war, zelluläre Antigene bestimmten zugrundeliegenden morphologischen Strukturen zuzuordnen.

Anstelle von fluoreszenzmarkierten Antikörpern werden heute in der Immunhistochemie zunehmend sogenannte Enzym-Immunassays (EIA) verwendet (129), wobei Antigen oder Antikörper durch Messung der katalytischen Aktivität quantitativ erfaßt werden.

Die Immunperoxidase-Methode (283, 295) hat dieselbe Spezifität wie die Immunfluoreszenz-Methode, ist aber sensibler; außerdem ist die Verwendung von fixiertem Gewebe möglich.

Durch die Immunperoxidase-Methode wurde herausgefunden, daß das von Keimzelltumoren produzierte AFP und HCG verschiedenen Zellen zuzuordnen ist: AFP den mononucleären embryonalen Karzinomzellen, die in endodermalen Sinustumoren und embryonalen Karzinomen zu finden sind; HCG in syncytiotrophoblastischen Komponenten des Choriokarzinoms oder in syncytiotrophoblastischen Riesenzellen. Letztere werden auch in embryonalen Karzinomen gefunden. Das embryonale Karzinom des Ovars sowie auch der Testis ist also in der Lage, sowohl AFP wie HCG zu produzieren. Es wird als Vorläufer der anderen Keimzelltumoren angesehen. Die Germinome dagegen produzieren weder HCG noch AFP. Diese Geschwulstzellen verharren auf einer sehr frühen Stufe der Keimzellentwicklung noch vor ihrer Geschlechtsdifferenzierung. Sie kommen daher sowohl im Hoden als auch im Ovar vor.

Histogenetische und immunologische Klassifikation der Keimzelltumoren (148)



Das Erscheinen von erhöhten HCG- und/oder AFP-Spiegeln gibt somit einen wichtigen Hinweis darauf, aus welchem Gewebe der Tumor bestehen könnte. Schwierigkeiten bereitet jedoch, daß die Tumoren meist nicht rein aus einer Gewebeart bestehen, sondern häufig unterschiedliche Anteile besitzen. Verhalten sich die AFP- und HCG-Spiegel während der Therapie diskordant, so kann daraus geschlossen werden, daß die verschiedenen Komponenten des Tumors unterschiedlich auf die Therapie ansprechen.

6.3.3.3 Schwangerschaftsassoziertes Alpha₂-Glycoprotein (294)

Die Bildungsstätte des Alpha₂-PAG ist noch nicht geklärt, es konnte jedoch an der Oberfläche von peripheren Leukozytenpopulationen nachgewiesen werden.

Während der Schwangerschaft steigt die Serumkonzentration von Alpha₂-PAG stark an, auch eine exogene Östrogenzufuhr führt zu einer Steigerung des Alpha₂-PAG.

Frühere Publikationen, die über eine befriedigende Korrelation der Serumkonzentrationen von Alpha₂-PAG mit dem klinischen Verlauf von Malignomen berichteten (BAUER und KRAUS (11) konnten durch die jüngste Studie nicht bestätigt werden (294). Dort konnte eine positive Korrelation der Serumkonzentrationen von Alpha₂-PAG mit dem klinischen Verlauf lediglich bei 50 von 139 Fällen (35,9%) gefunden werden; die Häufigkeit einer positiven Korrelation lag also offenbar nur wenig über der des rein zufälligen Zusammentreffens. Außerdem konnte das Protein bei 4 Frauen mit aktivem neoplastischem Prozeß nicht nachgewiesen werden.

Antigene gelangen hauptsächlich durch Zelluntergang in den Blutkreislauf, z.B. durch spontane Nekrose oder durch eine durch Radio- oder Chemotherapie hervorgerufene. Wird eine Immuntherapie in Betracht gezogen, so wird erst einmal durch vorherige Radio- oder Chemotherapie eine möglichst starke Tumornekrose erzeugt, um so viel wie möglich Antigenmaterial ins Blut zu schicken, um die körpereigene Abwehr

so weit wie möglich zu aktivieren (68).

Ein weiterer Schritt in der Tumormarker-Forschung, an dem gegenwärtig gearbeitet wird, ist die Untersuchung der Produktion körpereigener Antikörper als Reaktion auf die Tumorantigene und der Faktoren, die diese Immunantwort blockieren (18).

6.3.4 Enzyme

Da Neoplasien veränderte Zellen enthalten, ist auch zu erwarten, daß sich dies auch in einer Veränderung der Enzyme, wie z.B. der der Glycoproteinsynthese, widerspiegelt. CHATTERJEE et al (39,37,38) untersuchten die Glycosyltransferasen und Glycosidasen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen. Sie fanden eine signifikante Erhöhung der Aktivitäten der Galatoyl-Sialyltransferasen bei allen epithelialen Ovarialtumoren (Tab. 16). Außerdem wurde von der Erhöhung von verschiedenen anderen Glycosyltransferasen im Serum und in Aszitesflüssigkeit berichtet. Der Vergleich zwischen den Gewebe- und Serum-Titern zeigt eine Korrelation bei Galactosyltransferase. Bei den Enzymen Sialyl- und Fucosyltransferase 1 war dies nicht der Fall, da sie in großen Mengen im Tumorgewebe vorkommen, jedoch scheinbar nicht in das Serum abgegeben werden. Möglich ist auch eine Inaktivierung oder Eliminierung durch eine hohe Clearance-Rate.

Tabelle 16 (68)

Erhöhte Enzyme in ovarialen Tumorextrakten

A. Glycosyltransferasen

Galactosyltransferase	100%
Sialyltransferase	100%
Fucosyltransferase 1	86%
Fucoyltransferase 2	45%
N-Acetylglucosaminyltransferase 1	53%
N-Acetylglucosaminyltransferase 2	10%

B. Glycosidasen

N-Acetyl- β -D-glucosaminidase	85%
N-Acetyl- β -D-galactosaminidase	63%
N-Acetyl- β -D-galactosidase	50%
α L-Fucosidase	35%

6.3.5 Multiple Tumormarker-Messungen

Um die Sensitivität und Spezifität der Tumorfürherkennung zu verbessern, wurden in einigen Untersuchungen mehrere Tumormarker zusammengefaßt. Da der ideale Tumormarker bisher nicht gefunden wurde, ist es das Ziel der Forschung, für maligne Tumorarten Profile zu erarbeiten, die eine Identifizierung der Neoplasie ermöglichen und mit dem Krankheitsverlauf korrelieren.

Als problematisch hat sich hier jedoch erwiesen, die Grenzen zwischen normalen und pathologischen Meßwerten festzulegen, z.B. bei der Kombination von CEA, AFP und HCG, da positive Werte auch bei normalen Kontrollpersonen vorkommen können. Wenn auch der Prozentsatz der kombiniert erhöhten Serumwerte in der Untersuchung von DONALDSON et al (54) beim Ovarialkarzinom 91% betrug, so war die Rate der falsch-positiven Ergebnisse bei gesunden Kontrollpersonen mit 31% unannehmbar hoch.

Tabelle 17 (54)

Plasma-Antigen-Spiegel bei Patienten mit malignen Ovarialkarzinomen

	Anzahl der Patienten	AFP % > 20 ng/ml	β -HCG % > 5,0 mIU/ml	CEA % > 2,5 ng/ml	alle erhöht %
Kontrollgruppe	317	22	3	18	31
Ovarialkarzinom	23	57	17	65	91

CAUCHY et al (35) gelang es durch Erhöhung der Grenzwerte die Spezitivität des Tests zu erhöhen (98%), wobei die Rate der falsch-positiven Ergebnisse bei gesunden Kontrollpatienten auf Null reduziert werden konnte. Dieses Verfahren ging jedoch zu Lasten der Sensitivität (17%) dieser Untersuchungsmethode.

Tabelle 18 (35)

Anteil der Patienten mit einem oder mehreren positiven Testergebnissen bei verschiedenen Grenzwerten⁺

	Niedere Grenzwerte		Mittlere Grenzwerte		Hohe Grenzwerte	
	Anzahl der pos. Ergebnisse	Sensitivität %	Anzahl der pos. Ergebnisse	Sensitivität %	Anzahl der pos. Ergebnisse	Sensitivität %
Ovarialkarzinom	16	53	7	23	5	17
Tumorfremie Krebspatienten	22	54	6	15	1	2
Tumorfremie Kontrollgruppe	10	42	2	8	0	0

	CEA (g/l)	AFP (g/l)	HCG (i.u./l)	Spezifizität %
⁺ Niedere Grenzwerte	2,5	5	3	46
Mittlere Grenzwerte	5,0	10	10	85
Hohe Grenzwerte	10,0	10	10	98

Definitionen (33):

Sensitivität =	$\frac{\text{Anz. erkrankter Pers. mit pos. Testergebnis}}{\text{Anz. aller erkrankten getesteten Personen}}$
Spezifizität =	$\frac{\text{Anz. nicht erkrankt. Pers. m. neg. Testergebnis}}{\text{Anz. aller nicht erkrankten getesteten Personen}}$

Angefügt sei noch die Studie von SAJADI et al (252), die mit der multiparametrischen Messung von Sialyltransferase CEA, fetalem Hämoglobin und β_2 -Microglobulin eine Sensitivität von 79% erzielten.

Eine kombinierte Messung von Serum-Enzymen bei Ovarialkarzinomen (55) erbrachte dagegen keine befriedigenden Ergebnisse.

7. Klinische Symptomatologie

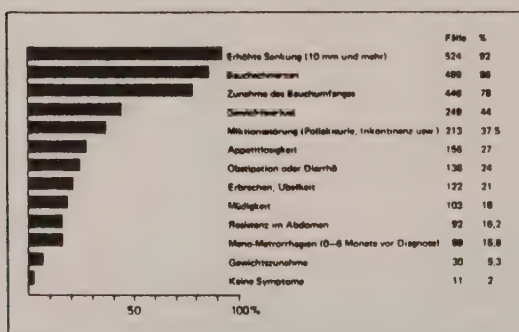
Bei endokrin inaktiven Ovarialtumoren gibt es keine Frühsymptome, die die Trägerin auf den Tumor aufmerksam machen könnten. Bei fortgeschrittener Erkrankung ist es die Kombination uncharakteristischer Einzelsymptome, wie Druckbeschwerden oder Zunahme des Leibesumfanges, die die Patientinnen erst sehr spät zum Arzt führen (60 % in Stadium III und IV).

Patientinnen mit hormonproduzierenden Tumoren dagegen begaben sich meist früher in ärztliche Behandlung (248), da hier früher Symptome auftreten. So traten bei einer klinikopathologischen Studie (284) von 118 östrogenproduzierenden Granulosazelltumoren bei 92 % Blutungsanomalien auf, während dieses Symptom bei inaktiven Tumoren als nicht so häufig angegeben wird (118) (bei STEGNER 281)25 % aller Ovarialtumoren).

7.1 Allgemeine Tumorsymptomatologie

Sieht man einmal von den hormoninduzierten Symptomen ab, so entspricht die Symptomatologie grundsätzlich der beim Vorhandensein eines raumfordernden Prozesses mit peritonealen Reizerscheinungen (62).

Die Häufigkeit der subjektiven und objektiven Symptome in einer Untersuchung zeigt Abbildung 17 (62)



7.2 Hormoninduzierte Symptomatik der Ovarialtumoren

7.2.1 HCG-Symptomatik

Das von den Tumoren produzierte HCG weist den gleichen biologischen Effekt auf wie das HCG, das bei Schwangeren nachweisbar ist. So kommt es auch in diesen Fällen zu einer positiven Schwangerschaftsreaktion. Treten die Tumoren bei kleinen Mädchen auf, so sind Zeichen von isosexueller Frühreife zu beobachten; nach der Pubertät fallen insbesondere menstruelle Irregularitäten und typische Schwangerschaftsveränderungen auf (103).

HCG weist auch eine thyreotrope Wirkung auf (46). HIGGINS et al (104) und MIYAI et al (195) fanden eine Korrelation zwischen dem Grad der Thyreotoxikose und der Höhe des HCG-Serumspiegels im Gegensatz zu NAGATAKI (207). Trotz der klinischen Parameter eines Hyperthyreoidismus, sind viele Patienten klinisch euthyreot (GALTON et al (80) /MIYAI et al (195)).

7.2.2 Hyperthyreose

Man kann feststellen, daß die Hyperthyreoseerscheinungen bei Tumoren, die Schilddrüsengewebe enthalten (Struma ovarii, Struma Karzinoid) auf eine verstärkte Thyroxinproduktion zurückzuführen sind. Klinisch lassen sich bei etwa 10 % der Fälle Zeichen einer Hyperthyreose nachweisen, die nach der Entfernung der Tumoren verschwinden (149).

Bei einer Untersuchung von 50 Fällen von Struma Karzinoid Tumoren wiesen 8 % der Fälle eine "funktionierende", thyreote Komponente auf, aber kein Patient ein Karzinoid Syndrom (238).

Symptome der Hyperthyreose (149):

Anovulation, Oligo-Amenorrhoe, Nervosität,
Tachykardie, Exophthalmus, Hyperhidrosis,
Muskelchwäche, gesteigerter Grundumsatz

7.2.3 Karzinoid Syndrom (103)

Obwohl bei Ovarialkarzinoiden bisher nur die Produktion von Serotonin nachgewiesen ist, muß auch die Produktion von anderen Hormonen angenommen werden. (Bei Karzinoiden anderer Lokalisation konnte eine erhöhte Aktivität von Kortikotropin, Melanotropin, Histamin, Insulin, Katecholaminen, Prostaglandin und vasoaktiven Substanzen nachgewiesen werden.) 45,1 % der primären und 51,4 % der sekundären Ovarialkarzinoide zeigen eine entsprechende Symptomatik, das Karzinoid Syndrom. Dieses Krankheitsbild wird von folgenden Hauptsymptomen beherrscht:

- a) Haut: Flush, Zyanose, Teleangiektasien, pellagraähnliche Symptome
- b) Magen-Darmtrakt: Diarrhoe, Koliken, Ileus
- c) Herz: Pulmonalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz
- d) Respirationstrakt: Asthma bronchiale, Tachypnoe, Hyperpnoe

Außerdem treten Störungen des Wasserhaushalts, Gelenkschmerzen, Lebervergrößerung und Gewichtsverlust auf.

7.2.4 Androgen-Überschuß

Das führende klinische Symptom der Androgen produzierenden Tumoren ist die Virilisierung nach vorangegangener Defeminisierung (114).

a) Defeminisierung (149)

Anovulation, Oligo-Amenorrhoe, Menometrorrhagie; Atrophie der Brüste und Regression der sekundären Geschlechtsmerkmale. Atrophie von Endometrium, Myometrium und Scheidenepithel, Acne vulgaris

b) Virilismus (149)

Amenorrhoe, Hirsutismus, Clitorishypertrophie, Stirnglatze, "Adamsapfel" und Tieferwerden der Stimme, männlicher Habitus

In allgemeinen ist die Libido herabgesetzt, gelegentlich aber auch abnorm gesteigert. Beim Kind führt der Androgenüberschuß zur heterosexuellen Pubertas praecox. Entwickelt sich der Tumor während der Gravidität, kann beim weiblichen Kind ein Pseudohermaphroditismus femininus induziert werden (257).

Nach Entfernung des Tumors bilden sich die Defeminisierungszeichen oft bereits nach 4 Wochen zurück. Der Rückbildungsgrad der virilisierenden Symptome variiert sehr, meistens bleiben einige der Veränderungen bestehen; im allgemeinen kommt es zu einer Verbesserung der Stimme und zur Abnahme der Klitorishypertrophie, häufig bleibt die Hypotrichosis bei nur geringer Besserung bestehen.

7.2.5 Östrogen-Überschuß

Die Östrogenproduktion in den feminisierenden Ovarialtumoren oder enzymaktiven Stromazellen (EASC) führt zu einer dauernden Östrogeneinwirkung auf die Erfolgsorgane, die sich in verschiedenen Syndromen manifestiert (149):

"Feminisierung":
Östrinismus

Anovulation, Oligo-Amenorrhoe Meno-
Metrorrhagie

1. Pseudopubertas praecox

Menarche und Entwicklung der sekundären
Geschlechtsmerkmale vor dem 8. Altersjahr,
anovulatorische Blutungen, beschleunigtes
Skelettwachstum

2. Dysfunktionelle Blutungen

Durchbruchblutungen bei anovulatorischen
Zyklen; Hyperplasie oder glandulär-cystische
Hyperplasie des Endometriums; Hypertrophie
des Myometriums

3. Postmenopause- Blutungen

Hyperplasie oder glandulärzystische
Hyperplasie des Endometriums,
"Cornification" des Scheidenepithels

7.2.6 Corticosteroid-Überschuß

Bei etwa 60 % der Lipoidzelltumoren sind Symptome eines Cushing-Syndroms nachweisbar (224). Nur in einigen Tumorfällen konnte aber bisher ein Anhalt für eine Corticosteroid-Sekretion gewonnen werden.

Cushing-Syndrom mit
oder ohne Virilismus

Stammfettsucht, Striae Polycythämie,
Hypertonie, diabetische Stoffwechsel-
lage, Osteoporose

7.2.7 Paraneoplastisches Syndrom (103)

Die Kombination eines Tumors, der aus nicht-endokrinem Gewebe entsteht, mit klinischen und/oder chemischen Zeichen einer Hormonüberproduktion oder Überproduktion einer hormonähnlichen Substanz wird als paraneoplastisches bzw. paraendokrines Syndrom bezeichnet.

Nach dem im Vordergrund stehenden klinischen Symptomenbild lassen sich verschiedene Syndrome unterscheiden, ohne daß eine Zuordnung zur histologischen Geschwulst-differenzierung besteht. Hier sind nur die Endokrino-pathien aufgezählt, die bisher bei Ovarialtumoren be-schrieben wurden:

- a) Pubertas praecox
- b) Karzinoidsyndrom
- c) Hämolytische Anämie
- d) Hypoglykämie
- e) Hyperkalzämie
- f) Cushing-Syndrom (ektopisches ACTH-Syndrom)
- g) Polyzythämie

Pubertas praecox und Karzinoidsyndrom wurden bereits abgehandelt.

c) Hämolytische Anämie

Ovarialtumoren treten in seltenen Fällen mit einer Hämolytischen Anämie auf; bis 1964 wurde über nur 10 Fälle berichtet (182). In 6 Fällen waren die Tumoren gutartige Teratome, in 2 Fällen Zystadenokarzinome.

Der hämolytische Prozeß beginnt allmählich und hat einen chronischen Verlauf; die Anämie ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist sehr ausgeprägt.

In der Hälfte der Fälle war der direkte Coombs-Test positiv. Bei allen Patientinnen kam es nach operativer Entfernung des Tumors zu einem sofortigen Sistieren der Hämolyse.

d) Hypoglykämie

Schwere, progressive Spontanhypoglykämien bei Ovarialtumoren sind bisher nur in 3 Fällen beschrieben: ein gutartiges Fibrom (190), ein malignes Dysgerminom (119) und ein seröses Zystadenokarzinom (218).

In allen drei Fällen kam es zu schweren Hypoglykämien, bei den bösartigen Tumoren trat der Exitus in einem nicht mehr beeinflussbaren hypoglykämischen Schock ein.

e) Hyperkalzämie

Bis 1971 lagen 14 Beobachtungen über ein Hyperkalzämiesyndrom bei Ovarialtumoren vor (69). Dabei waren Mesonephrome im Vergleich zu anderen Ovarialneoplasmen am häufigsten betroffen.

An Symptomen treten hauptsächlich auf: Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, fortschreitende Körperschwäche, Gewichtsabnahme, Polyurie, Polydipsie, Somnolenz und ZNS-Affektionen.

Die Hyperkalzämie bei Karzinomen ohne osteolytische Skelettm metastasen stellt eine Besonderheit dar. Die Diagnose eines paraneoplastischen Hyperkalzämiesyndroms kann nur dann als gesichert angesehen werden,

wenn folgende Kriterien erfüllt werden:

- 1.) Fehlen von Skelettmetastasen
 - 2.) Hypophosphatämie
 - 3.) Keine Hyperplasie der Epithelkörperchen
 - 4.) Keine Reaktion der Hyperkalzämie auf Corticosteroid-Therapie
 - 5.) Normalisierung der Serumkalziumwerte nach Tumorexstirpation
 - 6.) Zunahme der Hyperkalzämie bei Tumorrezidiv
- f) Ektopisches ACTH-Syndrom

Manche Ovarialtumoren können ein Hormon sezernieren, das biologisch, physikalisch, chemisch und immunologisch nicht von hypophysärem ACTH unterscheidbar ist. Durch seine Wirkung auf die Nebennierenrinde kann dieses ektopische Hormon alle chemischen und klinischen Abnormalitäten des Cushing-Syndroms bewirken.

g) Polyzythämie-Erythrämie

Erythrämie tritt in seltenen Fällen bei Ovarialtumoren auf, besonders bei virilisierenden Lipoidzelltumoren (91, 189, 219).

Von der Polyzythämia vera unterscheidet sie sich durch das Fehlen von Leuko- und Thrombozytose.

8. Diagnostik

Eine Besserung der Überlebenschance der an einem malignen Ovarialtumor Erkrankten wäre nur durch eine bessere Früherkennung möglich. So wären hier besonders Fortschritte wünschenswert (s.a. Tumormarker, Kap.6), denn bei 75 % aller Ovarialtumorpatientinnen wird die Diagnose erst gestellt, wenn sich bereits Metastasen gebildet haben. Hormonproduzierende Tumoren werden jedoch im allgemeinen früher entdeckt, da Anzeichen der Hormonproduktion, wie z.B. Virilisierung oder Postmenopausenblutungen, die Patientin zum Arzt führen. Hier kann die Anamnese schon erste wichtige Hinweise auf die Art der Erkrankung liefern (s.a. Klinische Symptomatologie).

8.1 Palpation

Bis heute ist es oft das Ergebnis der bimanuellen gynäkologischen Untersuchung, das erst in einem fortgeschrittenen Stadium, häufig als Zufallsbefund, an einen Ovarialtumor denken läßt, wenn die Hormonproduktion nicht zur typischen Symptomatik führt. Bei der Palpation ist jedes unregelmäßig vergrößerte Ovar, besonders wenn es vergrößert ist, tumorverdächtig. Ein weiterer Hinweis ist die Doppelseitigkeit der Veränderung oder die Tastbarkeit von Knoten im Douglas-Raum bei der rektalen Untersuchung.

Ganz oder teilweise zystische Tumoren haben meist eine kugelige Gestalt und lassen die Fluktuation ihres Zysteninhalts erkennen. Die kleineren Ovarialtumoren liegen meistens im kleinen Becken neben dem Uterus, den sie entsprechend verlagern. Dermoidzysten liegen oft vor dem Uterus (133). Große Ovarialtumoren, die das kleine Becken verlassen haben, machen in der Mehrzahl der Fälle keine diagnostischen Schwierigkeiten, es muß jedoch daran gedacht werden, daß der infolge seiner Größe nach oben gestiegene Ovarialtumor von der Scheide aus oft nicht mehr zu erreichen ist. Typisch bei den großen Ovarialtumoren ist auch die Lage des Uterus, der infolge der Zugwirkung

an den Aufhängebändern oft quergestellt im kleinen Becken zu fühlen ist. Dann ist der Tumor nur durch die Bauchdecken und der Uterus nur von der Vagina aus palpabel.

Besteht aufgrund des Tastbefundes auch nur der geringste Verdacht auf einen Ovarialtumor, so muß dieser Befund baldmöglichst abgeklärt werden.

4.2 Zytologie

Die Douglas-Punktion mit Douglas-Spülungen zur Früherkennung ist nur von begrenztem Wert, da die Mehrzahl der frühen Ovarialtumoren nicht mit einem tumorzellhaltigen Ascites verbunden ist, sodaß das Fehlen von Tumorzellen ein Karzinom nicht ausschließt.

Eine weitere Methode ist die Biopsie und Zytologie durch Feinnadelaspiration (140). Die Aspiration von Tumorzellen erfolgt dabei entweder durch die Vagina oder das Rektum. Die Zellen werden nach PAPANICOLACU gefärbt und können dann beurteilt werden. In wie weit die Differenzierung von gutartigen und bösartigen Tumoren anhand der Zytologie mit der endgültigen histologischen Diagnose übereinstimmt, wurde anhand von 236 Fällen aus den Jahren 1967-1969 untersucht (s.Tab. 19)

In vielen Fällen war es auch möglich maligne Tumoren richtig zu klassifizieren (s.Tab. 20)

Nach Ansicht der Untersucher ist die Methode auch in manchen Fällen geeignet, die bösartigen Ovarialtumoren einem bestimmten Stadium zuzuordnen, wenn bei der Punktion des Peritoneums oder z.B. der Lymphknoten Metastasenzellen gefunden werden.

Mögliche Komplikationen dieser Methode können sich dadurch ergeben, daß zystischen Tumoren durch die transrektale Aspiration infiziert werden oder Tumorzellen verschleppt werden, was eine Verschlechterung der Prognose zur Folge hätte.

Bei KEPP/STENILDER (133) wird die Treffsicherheit der Zytodiagnostik mit über 80 % angegeben.

Tabelle 19

Aspirationsbiopsie intrapelviner Tumoren 1967-1969 (140)

Zytologie	Entgeltige histologische Diagnose			Gesamt
	benigne	wahrscheinlich maligne	maligne	
keine Zellen	26	3	7	36
Benigne Zellen	77	-	-	77
Wahrscheinlich maligne Zellen	6	2	9	17
Maligne Zellen	4	2	100	106
Gesamt	113	7	116	236

Tabelle 20

Korrelation zwischen Zytologie und Histologie (140)

Zytologische Klassifikation	Histologische Klassifikation						Gesamt
	I C	II C	III C	IV C	V	gemisch- ter Tumor	
I C	44	1	2	1	-	-	55
II C	1	13	-	-	-	1*	15
III C	1	-	3	-	1	-	5
IV C	-	-	-	1	-	-	1
V	-	-	-	-	2	-	2
Gesamt	46	14	12	2	3	1	78

* Gemischt II C und III C. Zyt. = II C = muzinöses Karzinom;
 Histologie = 13/15 = 87%. Zyt. = nicht muzinöses Karzinom;
 Histologie = 62/63 = 98%.

1.3 Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung des kleinen Beckens, die bei stark gefüllter Harnblase vorgenommen wird, ermöglicht einem erfahrenen Untersucher in vielen Fällen schon mit hoher Sicherheit den Hinweis auf oder den Ausschluß eines Ovarialtumors.

Die Sonographie als eine risikolose nichtinvasive Technik würde sich als Screening-Verfahren anbieten und hat heute auch schon fast vollständig die herkömmlichen radiologischen Untersuchungen (außer CT) ersetzt. Leider ist gerade das Ovar in der Menopause recht klein (ca. $2,0 \times 1,6 \times 0,5$ cm) und häufig von den umliegenden Darmschlingen überlagert, was zu Fehldiagnosen führen kann (233). Das sonographische Auflösungsvermögen erlaubt nur verlässliche Aussagen, wenn der Tumor schon einen Durchmesser von 2 - 3 cm hat, da sonst eine Unterscheidung vom umgebenden Gewebe nicht möglich ist (44). Die Sonographie ist deshalb für die Frühdiagnose nicht verwendbar. Sie erlaubt auch keine Differentialdiagnose hinsichtlich der Histologie des Tumors, sie gibt aber Aufschluß über Größe und Lokalisation der ovarialen Neoplasie und über das Vorhandensein von Aszites (233). Dazu kommen in vielen Fällen Hinweise, die für eine Tüchtigkeit (solid, unregelmäßig gestaltet, Wechsel von soliden und zystischen Partien, Aszites) oder Gutartigkeit (glatte, ein- oder mehrkammerige Zysten) des Tumors sprechen (133).

Die Sonographie ist auch geeignet andere gynäkologische Tumoren differentialdiagnostisch von den Ovarialtumoren abzugrenzen. Bei einer Untersuchung von 251 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren durch die sonographische Diagnostik konnte eine Treffsicherheit von 91% erzielt werden (44) (in früheren Studien 82%), dabei wurden 16 von 18 Ovarialtumoren hinsichtlich ihrer Ausdehnung, Größe, Lokalisation und Konsistenz richtig beurteilt. In den 22 Fällen, die falsch diagnostiziert wurden, waren es in erster Linie überinterpretierte Darmschlingen, technische Unzulänglichkeiten, Mißdeutungen von ektopischen Schwan-

erschaffen und kleine Veränderungen unterhalb des Auflösungsvermögens, die zu Fehldiagnosen führten.

Tabelle 21 (44)

Diagnose bei Patientinnen mit Verdacht auf intrapelvine Geschwülste

Art, Größe u. Diagnose		Anzahl der Fälle
Keine Geschwulst:		
Normal		57
Frühe intrauterine Schwangerschaft		40
Ascites, kein Tumor		<u>1</u>
Gesamt		<u>98 (94)*</u>
Solide Geschwülste des Beckens:		
Uterine:		
Leiomyome		19
Sarkome, gemischt mesodermal		1
Endometriumskarzinom		1
Kontrazeptionsmaterial		<u>1</u>
Gesamt		<u>22 (20)</u>
Extrauterine:		
Ovariales Adenokarzinom		4
Colonkarzinom		4
Adhäsionen, Entzündungen		4
Endometriose		3
Ovariales Fibrom		1
Ovarialer Granulosazelltumor		1
Ovarialer Dermoidtumor		<u>1</u>
Gesamt		<u>18 (16)</u>
Complexe pelvine Geschwülste: * *		
Abszeß		24
Ektopische Schwangerschaft		9
Dermoid		5
Ovariales Karzinom:		
Adenokarzinom		2
Zystadenokarzinom		2
Maligner Brenner Tumor		1
Endometriose		2
Kleine Adhäsion des Darms		<u>1</u>
Gesamt		<u>46 (40)</u>

Zystische pelvine Geschwülste:

Funktionale Retentionszysten	49
Abszess	10
Ektopische Schwangerschaft	4
Endometriumszysten	2
Hydrosalpinx	2
Gesamt	<u>67 (59)</u>

- * Die Zahl in Klammern gibt die Zahl der Fälle an, bei der durch Sonographie eine korrekte Diagnose gestellt werden konnte (auch hinsichtlich Größe, Lokalisation und Konsistenz des Tumors)

* * alle extrauterin

5.4 Computer Tomographie und Sonographie im Vergleich

Wie die Sonographie kann auch die Computer Tomographie wichtige Hinweise für die Diagnosestellung geben. In einer vergleichenden Studie (315) wurden 24 Patientinnen, bei denen der Verdacht auf einen Tumor im kleinen Becken vorlag, mittels Ultraschall und Computer Tomographie untersucht. Nach der chirurgischen Untersuchung bestätigte sich der Verdacht bei 22 Patientinnen, 2 hatten einen unauffälligen Befund. Die Sonographie lieferte bei 17 von 24 Patientinnen wichtige klinische Informationen, das CT bei 15 von 24. Bei beiden Untersuchungsmethoden ergaben sich 3 falsch-negative Ergebnisse (Tumorrezidiv) und keine falsch-positiven. Eine Differenzierung zwischen gutartiger und bösartiger Erkrankung konnte durch die Sonographie bei 4 von 24 nicht vorgenommen werden, beim CT waren es 5. 6 Patientinnen hatten primäre Ovarialneoplasien und zwar Adenokarzinome, Zystadenokarzinome und einen endodermalen Sinus-Tumor. Eine Patientin hatte bilaterale ovariale Zystadenome.

Die Sonographie lieferte in 5 von 6 Fällen die Diagnose und bei einem Fall wichtige Daten. Durch das CT konnte ein Fall diagnostiziert werden, bei 3 Fällen wurden wichtige und bei 2 nichtspezifische Daten geliefert. Die Möglichkeit, die Morphologie des Tumors darzustellen, war bei beiden Methoden in etwa vergleichbar.

Eine Hydronephrose wurde bei 2 Patientinnen durch die Sonographie erkannt, bei einer von beiden auch durch das CT.

Schwerer Aszites bei einer Patientin wurde durch beide Methoden erkannt, leichtere Aszites bei einer anderen Patientin nur durch die Sonographie. Eine paraaortale Adenopathie wurde bei einer Patientin durch das CT richtig erkannt, bei einer anderen Patientin versagten hier beide Methoden. Bei keinem der beiden Verfahren konnten Lebertumoren bei den 5 Patientinnen festgestellt werden.

Rezidivierende Karzinome des Ovars konnten durch beide Methoden in 3 von 5 Fällen diagnostiziert werden. Bei einer Patientin mit normalem CT zeigte die Sonographie eine Metastasierung in die Beckenorgane. Bei einer anderen Patientin wurde ein sekundärer Tumor von 2 x 3 cm Größe auf der Serosa der Beckenorgane nicht erkannt.

Die falsch-negativen Ergebnisse bei beiden Methoden zeigen, daß keine einen Ersatz bietet für eine Second-Look-Operation. Kleine metastatische Tumoren auf der Serosa oder im Omentum liegen unterhalb des Auflösungsvermögens beider Methoden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß beide Methoden in etwa die gleiche Aussagekraft haben, die Informationen sind miteinander vergleichbar (315). Zwar ist die Trefferquote in dieser Untersuchung bei der Sonographie etwas höher, aber die Fallzahl ist zu klein, um daraus Schlüsse zu ziehen. Beide Methoden ergänzen sich nicht, und außer bei fraglichen Tumorrezidiven ist ihre gleichzeitige Anwendung bei Routineuntersuchungen nicht gerechtfertigt.

Ein Nachteil der Computer Tomographie liegt in der Strahlenbelastung der Ovarien, da es sich ja um eine Röntgenuntersuchung handelt. Sie sollte deshalb möglichst nur nach der Menopause vorgenommen werden.

5.5 Laparoskopie

Die Laparoskopie (Bauchspiegelung), für die in der Gynäkologie synonym der Begriff Pelviskopie verwandt wird,

erhöht verdächtige Befunde im Bauchraum, besonders an den Ovarien, abzuklären und Probeexzisionen zur histologischen Untersuchung zu entnehmen.

OLJANSKY et al teilen an ihrem Institut die Laparoskopien in folgende Kategorien ein:

- Explorativ-Laparoskopie
- Second-Look-Laparoskopie
- Laparoskopie nach Operation
- Laparoskopie mit relativer Kontraindikation

Durch die Explorativ-Laparoskopie ist es möglich Aussagen zu machen über das Stadium der ovarialen Tumorerkrankung, ob Aszites vorhanden ist, über die histologische Klassifizierung, die Operabilität und den Zustand anderer Organe im Bauchraum.

Bei Second-Look-Laparoskopien kann der Behandlungserfolg nach bestimmten Therapien kontrolliert werden.

Laparoskopien nach Operationen werden vorgenommen, wenn trotz radikaler Operation Rezidive oder Metastasen vermutet werden, nach palliativen Operationen und/oder nach Kombinationstherapien. Diese Laparoskopien erfordern aufgrund operationsbedingter Adhäsionen erhöhte Vorsichtsmaßnahmen.

Relative Kontraindikationen bei Laparoskopien sind das fortgeschrittene Alter der Patientin und ihr allgemeiner Gesundheitszustand. Bei diesen Patientinnen muß eine Laparoskopie unter Lokalanästhesie erwogen werden (232), was jedoch das Risiko einer Verletzung der Bauchorgane erhöht und die Insufflation von CO_2 in die Bauchhöhle erschwert. Deshalb wird, wenn es der Gesundheitszustand der Patientin erlaubt, die Laparoskopie grundsätzlich in Intubationsnarkose durchgeführt. Vor dem Eingriff muß die Patientin einer sorgfältigen Narkoseuntersuchung unterzogen werden (232).

Während der Laparoskopie lassen sich auch Eingriffe an den Ovarien vornehmen und Verwachsungen mit Hilfe eines Thermokauters lösen. Die Durchtrennung von Adhäsionen und die Stanzung des Ovars erfordert jedoch eine besondere

Erfahrung (133).

Die Rate an Komplikationen ist abhängig von der technischen Erfahrung des Untersuchers. Nach der Übersicht von FRANKGABEL (75) beträgt die Mortalität der Laparoskopien aller Indikationsstellungen etwa 0,2%, die Morbidität etwa 0,4 - 4,2%. Beschrieben wurden Peritonitiden, Darmverletzungen, Verletzungen der Körperschlagadern und Gasembolien. Eine Laparoskopie ist kontraindiziert bei ausgedehnten Adhäsionen im Bauchraum, bei akut entzündlichen Prozessen und bei Verdacht auf abgekapselte Eiterherde. Ferner ist auf die Möglichkeit von Pneumothorax (232) und Herz-, Kreislaufdekompensation zu achten. Diese können durch die mit der Laparoskopie verursachten Verlagerungen des Herzens und durch Änderung der Druck-Volumen-Verhältnisse der Körperhöhlen ausgelöst werden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß der Vorteil des Eingriffs darin liegt, daß er eine geringere Allgemeingefährdung der Patientin gegenüber der Laparatomie bedingt und der Krankenhausaufenthalt sehr viel kürzer ist (die Patientin sollte 24 bis 36 Stunden überwacht werden (133)).

Gerade bei der Diagnostik von Ovarialtumoren durch die Laparoskopie gibt es jedoch auch eine Reihe schwerwiegender Nachteile (133):

Mit dem Laparoskop kann immer nur ein Teil der Bauchhöhle übersehen werden, und bei Verwachsungen im kleinen Becken ist es nicht selten unmöglich überhaupt die Ovarien zu sehen. Schwer wiegt, daß bei einem Ovarialtumor eine Probeexzision in sehr vielen Fällen nicht den verdächtigen Bereich erfaßt und daß so ein Karzinom übersehen werden kann oder daß es zum Austritt von tumorzellhaltiger Flüssigkeit in die Bauchhöhle kommen kann. Es ist auch zu bedenken, daß jeder Ovarialtumor letztlich durch eine Operation entfernt werden muß und jede derartige Manipulation einen Aufschub bedeutet.

Auf Tumormarker wurde in Kap.6 eingegangen.

9. Differentialdiagnose

9.1 Abdominale Geschwülste

Die diagnostischen Schwierigkeiten bei Ovarialtumoren sind mannigfaltig. Obwohl durch die Prüfung der Beweglichkeitszeichen es meistens gelingt, eine abdominale Geschwulst als nicht zum Genitale gehörig zu erkennen, kommen trotzdem Verwechslungen mit einer Reihe von Befunden vor, von denen nur einige genannt seien (133): Hydrops der Gallenblase, Milztumoren, Nierenkysten, Pankreaszysten, Mesenterialzysten, Darmtumoren, Divertikulose, tuberkulöse Konglomerattumoren oder Lymphknotenpakete im Mesenterium.

Im Rahmen der Diagnostik sind zum Ausschluß extragenitaler Tumoren die Zytoskopie, die i.v. Pyelographie, eine röntgenologische Magen-Darm-Diagnostik mit Kolonkontrasteinlauf und vorhergehender Rektoskopie sowie notfalls noch gezielte diagnostische Untersuchungen durch den Internisten oder den Chirurgen zu veranlassen.

Die Röntgenuntersuchung kann auch sonst gelegentlich die gynäkologische Diagnose erleichtern, abgesehen vom Dermoid mit seinen kalkdichten Strukturen oder den verkalkten Myomen sprechen z.B. kleinfleckige Verkalkungen in einem Ovarialtumor für eine psammöse Geschwulst (62). Auch Knochen und Zähne in einer teratoiden Geschwulst können nachgewiesen werden.

9.2 Vom Genitale ausgehende Veränderungen

In der Liste der Fehldiagnosen steht das Myom des Uterus an erster Stelle (bei EUGELER (62) 475 aller Fehldiagnosen). Differentialdiagnostisch müssen weiter in Betracht gezogen werden: Adnextumoren, peritubare oder retrouterine Eizotaxen, intrauterine Schwangerschaft.

Kleine zystische Tumoren jüngerer Frauen sind überwiegend funktionelle Zysten (Retentionszysten). In diesen Fällen kann 2 - 3 Zyklen abgewartet werden. Persistenz oder Vergrößerung der Zysten zwingt aber auch dann zur definitiven

Abklärung durch die beschriebenen Methoden.

Entzündliche Konglomerattumoren der Adnexe sind unregelmäßig, meist druckschmerzhaft und durch Adhäsion fixiert. Im fortgeschrittenen Alter (Postmenopause) sind entzündliche Adnextumoren eine Rarität. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein maligner Ovarialtumor vorliegt, ist ungleich größer (133).

Auch Geschwülste des Beckenbindegewebes können gegenüber Ovarialtumoren differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Die urologische Untersuchung kann weitere Hinweise geben.

Hydronephrose, Nierentumoren und eine Beckenmiere müssen durch eine urologische Untersuchung ausgeschlossen werden.

9.3 Bestimmung der Malignität

Die Entscheidung über die Bösartigkeit oder die Gutartigkeit einer Ovarialgeschwulst fällt oft erst bei der Operation und durch die histologische Untersuchung des gewonnenen Gewebes. Vor der Operation kann sich ein Ovarialkarzinom durch die unbewegliche und mit der Umgebung fest verbackene, derbe, knollige und höckerige Tumorbildung, die häufig doppelseitig auftritt, verraten. Besonders kennzeichnend sind die vom hinteren Scheidengewölbe aus im Douglas-Raum fühlbaren **derben Knoten**. Die Endometrioseknoten im Douglas-Raum unterscheiden sich von den karzinomatösen Knoten schon allein durch ihre Schmerzhaftigkeit bei der Untersuchung. Die tuberkulösen Befunde im Douglas-Raum sind feinknotiger und in ihrer Größe weniger ungleichmäßig. Das Vorhandensein von Aszites ist für die Bösartigkeit eines Tumors nicht beweisend. Aufschlußreich sind Zytodiagnostik und umfassende Gewebeproben.

Folgende Befunde sprechen für einen potentiell malignen Tumor(210):

- die Epithelien zeigen hyperchromatisch vergrößerte Kerne
- die Anzahl der Mitosen ist ziemlich hoch
- die papillären Epithelverbände liegen mehrreihig

- die Epithelverbände können tubulär wachsen
- gelegentlich findet man Zeichen einer beginnenden Stromainvasion
- die Anzahl der papillären Epithelverbände ist erhöht

Man sollte auch beachten, daß gutartige seröse Tumoren kleine Areale mit den Zeichen der potentiellen Malignität enthalten können und daß Psammomkörperchen in gutartigen, potentiell malignen und malignen Tumoren vorkommen (210). Außerdem sollte man zwischen primär bösartigen und sekundär entarteten Ovarialtumoren unterscheiden. In vielen Fällen geben Reststrukturen einer primär gutartigen Geschwulst Hinweise auf die Histogenese.

Trotz Beachtung der obengenannten Kriterien ist es manchmal schwer, eine eindeutige histologische Differentialdiagnose zwischen gutartigen und bösartigen Formen von Ovarialtumoren zu stellen, sodaß die Aufstellung einer Übergangsform, der sogenannten "Boderline cases" (besonders bei den epithelialen Tumoren), sich als unumgänglich erwies. In dieser intermediären Gruppe sind die histologischen und zytologischen Merkmale der Malignität nicht absolut sicher vorhanden, es läßt sich jedoch am Epithelbesatz der Papillen, der Schläuche oder der Zystenwand eine abnorm starke Zellproliferation nachweisen. Die epitheliale Struktur ist überall gewahrt, auch wenn das Epithel zu zwei oder mehr Lagen geschichtet ist. Es bestehen jedoch keine Anzeichen für ein infiltratives und destruierendes Wachstum. Eine Ausbreitung gleichartigen Geschwulstgewebes auf das Peritoneum und Aszites können manchmal bei der Operation beobachtet werden, die Peritonealimplantate dieser fakultativ bösartigen Ovarialtumoren weisen jedoch kaum eine oder gar keine Invasions-tendenz auf (62).

Von der FIGO (113) wird folgende histopathologische Einstufung ("Grading") vorgeschlagen:

G 1: Tumor mit geringer potentieller Malignität

G 2: Offensichtlich maligner Tumor

Bei der makroskopischen Betrachtung eines entfernten Tumors können papilläre Gebilde an der Oberfläche des Ovars oder sogar auf dem Peritoneum gesehen werden, was aber kein Beweis für die Existenz eines malignen Tumors ist (210).

Teratome werden von der WHO in "unreife" und "reife" Formen eingeteilt, da das Vorhandensein von unreifem Gewebe von großer prognostischer Bedeutung ist (9).

Die Tumoren werden nach ihrem Malignitätsgrad von C - 3 eingestuft:

- Grad 0: alle Gewebsanteile sind "reif", keine mitotische Aktivität
- Grad 1: kleine Herde von anormalen Zellen oder embryonalem Gewebe gemischt mit "reifen" Elementen, wenig Metosen
- Grad 2: embryonales Gewebe gemischt mit "reifen" Elementen von mittlerer Quantität, mittlere mitotische Aktivität
- Grad 3: große Mengen von embryonalem Gewebe sind vorhanden.

Bei der histologischen Differentialdiagnose sollte man im Zweifelsfall eine aggressive Diagnose stellen. Hierdurch wird die 5-Jahres-Überlebenszeit der Patientinnen erhöht (98).

9.4 Differentialdiagnose bei androgenproduzierenden Tumoren

Ob ein Ovarialtumor hormonproduzierend ist, läßt sich gewöhnlich an den Plasmakonzentrationen der Steroide feststellen, die entsprechend der Hormonproduktion des Tumors erhöht sind (.Kap.6).

Schwierigkeiten ergeben sich jedoch besonders bei virilisierenden Tumoren, da in diesem Fall sowohl Störungen der Nebennieren- (androgenitales Syndrom, postpuberale adrenocorticale Hyperplasie, Cushing-Syndrom) als auch der ovariellen Funktion (Tumoren, polyzystische Ovarien) in Frage kommen. Auch müssen atopisches testikuläres Gewebe (bei Intersexen) und androgenhaltige Medikamente in Betracht gezogen werden.

Folgende Möglichkeiten zur Diagnose stehen zur Verfügung (196):

1. hormonale Funktionstests
 - a) Androgen- und Korticosteroid-Bestimmung
 - b) Stimulations- und Hemmtests (ACTH, Metopiron, Dexamethason, HCG)
 - c) Stimulationstests mit "luteinizing hormone-releasing hormone" (LH-RH-Test)
2. Laparoskopie
3. adrenale Szintigraphie
4. adrenale Tomographie
5. Sonographie
6. Computer Tomographie der Nebenniere
7. adrenale Angiographie
8. selektive Katheterisierung der ovarialen und adrenal Venen

1a) Androgen- und Korticosteroid-Bestimmung

In der letzten Zeit wurden Methoden zur quantitativen Bestimmung der Androgene und Korticosteroide (Radioimmunassays für Testosteron und Kortisol sowie der Precursoren und Metaboliten) in die endokrinologische Routinediagnostik eingeführt. Dadurch wird die Unterscheidung zwischen idiopathischen, funktionellem und tumorbedingtem Hirsutismus erleichtert. Für die Unterscheidung ist jedoch als Screening-Methode die Bestimmung von Testosteron im Serum meist ausreichend. Wegen der Zyklusabhängigkeit und der täglichen Schwankung der Hormonausscheidung sollen 3 Blutproben in Intervallen von 20 Minuten zwischen 8 und 9 Uhr morgens zwischen dem 4. und 7. Tag des Zyklus entnommen werden. Verdächtig für einen Tumor sind Testosteronwerte über $1,5 \mu\text{g/ml}$ (Dehydroepiandrosteron $> 7 \mu\text{g/ml}$) (196).

1b) Stimulations- und Hemmtests

Um den Ort der Androgenproduktion zu definieren, wurden HCG-Stimulationstests und Dexamethason-Suppressionstests eingesetzt, da man annahm, daß die vom Ovarialtumor abstammenden 17-Ketosteroide ACTH-unabhängig sind (103).

Diese Auffassung ist nicht mehr haltbar. So wurde z.B. ein virilisierender Leydig-Zell-Tumor gefunden, bei den die Serum-Testosteronwerte unter HCG-Stimulation unverändert blieben (97), während bei einem anderen Leydig-Zell-Tumor auf die Dexamethason-Hemmung eine partielle Suppression des Plasma-Androstendion und Testosteron-Spiegels registriert wurde (168). Es ließen sich auch adrenale Tumoren finden, die nicht auf ACTH-Stimulation reagierten (152, 176) und solche, die auf HCG ansprachen (176).

In der Vergangenheit wurde auch versucht, anhand der 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Urin und der Serum-Testosteron-Werte eine Unterscheidung zwischen adrenalen und ovarialen Tumoren zu treffen (34, 166). Dabei wurde davon ausgegangen, daß die Nebenniere 17-Ketosteroide produziert, während 17-Hydroxysterioide das Hauptsekretionsprodukt des Ovars sind. So wurden adrenale Neoplasmen vermutet, wenn der 17-Ketosteroid-Spiegel hoch lag, während bei normalen oder nur leicht erhöhten 17-Ketosteroid-Spiegeln und hohen Testosteron-Spiegeln ovariale Tumoren erwartet wurden. In den letzten Jahren wurden jedoch einige Fälle von Nebennierenadenomen mit hohen Testosteron-Spiegeln gefunden, bei normaler oder leicht erhöhter 17-Ketosteroid-Exkretion (125,30,229,321).

1c) LH-RH-Stimulationstest

Mit diesem Test wurde versucht, zusammen mit der Laparoskopie, androgenproduzierende Ovarialtumoren vom Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO) abzugrenzen.

Das PCO-Syndrom entwickelt sich meistens während der Pubertät als Folge einer verstärkten Androgenproduktion der Nebennierenrinde nach der Adrenarche. Streßsituationen mit vermehrter ACTH-Ausschüttung spielen hierbei möglicherweise eine Rolle. Das Nebennierensteroid Androstendion wird im Fettgewebe zu Östron metabolisiert. Dieses wiederum sensibilisiert die Hypophyse

für LH-RH und führt zu einer erhöhten LH-Ausscheidung ohne Beeinflussung der FSH-Abgabe. Hierdurch werden die Ovarien unphysiologisch stimuliert, sie bilden in der Theca folliculi und in den Stromazellen vermehrt Androgene, im wesentlichen Androstendion, das wiederum im Fettgewebe zu Östron metabolisiert wird.

Bei 26 PCO-Patientinnen wurden unter dem Stimulationstest stark erhöhte LH-Werte registriert (197)

Ähnliche Werte wurden jedoch auch bei Patientinnen mit Sertoli-Leydigzell-Tumoren und Patientinnen mit AGS gefunden. Erhöhte LH-Werte scheinen demnach nicht spezifisch für das PCO-Syndrom zu sein, sondern allgemeiner Ausdruck eines Androgenüberschusses.

2. Laparoskopie

Selbst durch eine Laparoskopie ist es nicht immer möglich, Ovarialtumoren von Veränderungen zu unterscheiden, die sich durch das PCO-Syndrom ergeben, wie z.B. die beträchtliche Fibrose mit unreifen atretischen Follikeln. Die Luteinisation von Zellen der Theca-Interna (luteale Hyperreaktion (196)) kann ebenso Effekt wie Ursache einer Androgenisation sein. Da sich die Untersuchung auf die Oberfläche der Ovarien beschränkt, müssen Veränderungen im Inneren, z.B. in der Hilusregion, wo Androblastome häufig gefunden werden, unentdeckt bleiben, ebenso wie sehr kleine Tumoren mit einem Durchmesser von 1 - 2 cm.

Die Methoden des Retropneumoperitoneums und der Culdoskopie werden wegen ihrer Ineffizienz und den auftretenden Risiken nicht mehr angewandt.

3. Adrenale Szintigraphie (196)

Bei dieser Methode wird die Konversion von ^{131}I -Cholesterol in Pregnenolen in der Nebennierenrinde untersucht. Adrenocorticale Strukturen, die keine Hydrocortisone und Androgene autonom produzieren, speichern

das Nuklid nur in geringem Maß. Von Nachteil ist bei dieser Methode, daß noduläre adrenocorticale Hyperplasien oder Tumoren mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm selbst nach Dexamethason-Suppression nicht zu erkennen sind. Das Fehlen einer Nuklid-Speicherung kann sowohl auf eine Zerstörung der NN-Rinde durch einen Tumor oder eine adrenocorticale Hypofunktion hindeuten. Außerdem ist die Strahlen-Exposition an Nebennieren (30 rd), Ovarien (3-2 rd), Gesamtorganismus (1 rd) ziemlich hoch. Diese zeitaufwendige und technisch komplizierte Methode hat sich letzten Endes bei Virilisierungserscheinungen als wenig hilfreich erwiesen.

4. Adrenale Tomographie (196)

Da bei dieser Methode nur Tumoren mit einem Durchmesser von über 3 - 4 cm, die also größer als die Nebenniere selbst sind, erkannt werden, wird diese Methode heute nicht mehr verwendet.

5. Sonographie

6. Computer Tomographie der Nebenniere (196)

Beide Methoden können für die Differentialdiagnose wichtige Anhaltspunkte liefern (s.a. Kap.8). Bei der Computer Tomographie der NN können sich durch die retroperitonealen Fettmassen Schwierigkeiten ergeben. Die unterste Auflösungsgrenze beider Methoden bei der NN liegt bei einer Tumorgröße von 1,5 cm Durchmesser.

7. Adrenale Angiographie (Venographie)(196)

Im Gegensatz zu den Ovarien lassen sich die Nebennieren angiographisch darstellen. Die Strahlenexposition der Gonaden (0,8 rd) liegt dabei unter der einer Routine-Urographie (1 rd). Tumoren über 1 cm Durchmesser lassen sich damit darstellen.

8. Selektive Katheterisierung der ovarialen und adrenalen Venen

Nach NIELDRUM und ABRAHAM (186) sollen Patientinnen

mit einer peripheren Testosteron-Plasma-Konzentration von $> 2 \text{ ng/ml}$ sich einer selektiven adrenalen und ovariellen Venenkatheterisierung unterziehen. Mit dieser 1971 von KIRSCHNER und JACOB (138) erstmals durchgeführten Methode ist die differentialdiagnostische Abklärung der für die gynäkologische Endokrinologie wichtigen adrenalen-ovariellen Androgenisierungserscheinungen möglich, wobei es auch gelingt, Tumoren kleiner als 1 cm nachzuweisen (97).

Durchführung:

Die Venographie der ovariellen und adrenalen Gefäße erfolgt mit der SELDINGER-Technik über die Vena femoralis nach vorheriger Lokalanästhesie. Ein Cobra-Katheter, French 7, wird mit einem Seitenloch 1 mm von der Spitze versehen, um die zusätzlichen Blutentnahmen durchführen zu können. Mit minimalen Kontrastmittelmengen wird der Abgang der einzelnen Organvenen aufgesucht und der Katheter anschließend in das entsprechende Gefäß vorgeschoben. Das Anspritzen mit großen Kontrastmittelmengen führt, insbesondere bei der Nebenniere, durch Auslösung einer Streßreaktion zur Verfälschung der Werte. Dies ist besonders wichtig bei der Differenzierung funktioneller Störungen. Bei der Abklärung hormonproduzierender Tumoren der Nebenniere bzw. des Ovars ist es jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Zunächst werden aus der Vena cava caudalis, dann aus beiden Nebennierenvenen, zuletzt aus beiden Ovarvenen durchschnittlich 10 ccm Blut entnommen. Zur Errechnung der arteriovenösen Differenz wird das Vena-cava-Blut vereinfachend der den Organen zufließenden arteriellen Konzentration gleichgesetzt. Somit wird die Hormonkonzentration der jeweiligen Vene mit der der Vena cava caudalis verglichen. Als zweiter diagnostischer Schritt erfolgt die Gabe von 12 mg Dexamethason über den liegenden Katheter. Nach 15 Minuten werden die Blutentnahmen möglichst in der gleichen Reihenfolge wiederholt. Nach der Blutentnahme wird eine Veno-

graphie zur Darstellung der Nebennieren sowie zum Nachweis der richtigen Katheterlage angeschlossen. Der gesamte Untersuchungsvorgang dauert insgesamt 90 Minuten.

Testosteron- und Kortisol-Serumkonzentrationen der Nebennieren- und Ovarvenen vor und nach Dexamethasongabe bei einem virilisierenden Leydig-Zell-Tumor (97)

In der Vena ovarica sinistra wurde ein massiv erhöhter Testosteron-Spiegel gefunden. Dem ebenfalls erhöhten Kortisolwert der Vena suprarenalis inferior wurde aufgrund der Supprimierbarkeit mit Dexamethason keine pathognomische Bedeutung zugemessen. Der Abfall der erhöhten Testosteronkonzentrationen der linken Ovarvene nach Dexamethasongabe hingegen weist auf eine ACTH-Abhängigkeit des Androblastoms hin.

Aufgrund dieser Werte wurde ein androgenproduzierender Tumor des linken Ovars als Ursache der Hyper-testosteronämie angenommen. Der Verdacht wurde durch die Operation bestätigt.

Tabelle 22 (97)

Vene	Testosteron (ng/ml) 12 mg Dexamethason (i.v.)		Kortisol (nmol/l)	
	vor	nach	vor	nach
V. cava inferior	8,5	8,3	1 541	658
V. suprarenalis dextra	9,3	6,3	3 967	1 989
V. suprarenalis sinistra	11,3	7,9	18 975	1 601
V. ovarica dextra	7,7	8,7	410	376
V. ovarica sinistra	158,0	8,0	385	339

Probleme der Venenkatheterisierung

Nicht immer ist die Methode der Venenkatheterisierung erfolgreich. BÜRER et al (30) fanden einen erhöhten Testosteronwert in der linken Nierenvene eines 20-Monate

alten Mädchens mit Virilisierungserscheinungen. Die Untersucher interpretierten den Befund als Indikator für einen linksseitigen Ovarialtumor. Bei der Operation wurde der Tumor in der linken Nebenniere gefunden. WENTZ et al (320) fanden bei einer Patientin mit einem Lipoid-Zell-Tumor des linken Ovars die größte Testosteronerhöhung in der Probe des rechten Ovars. Die Autoren berichteten vor allem über technische Schwierigkeiten bei der Durchführung, besonders was die Venenkatheterisierung betrifft, die bei einer der vier Venen in 50% der Fälle fehlschlägt. Außerdem ist die Morbiditätsrate besonders aufgrund der MM-Venographie hoch (22, 12). Erstrebenswert wäre hier besonders die Geringhaltung der Kontrastmittelmenge, um die Gefahr von Haemorrhagie, Infarzierung oder Rupturierung so gering wie möglich zu halten (22).

In der Untersuchung von RUECHLER et al (201) fanden sich Unterschiede der Steroidkonzentration in der Zystenflüssigkeit und der Ovarialvenen von virilisierenden ovarialen Stroma-Tumoren. Dabei wurde in den Venen eine erhöhte Östrogenkonzentration zusammen mit einer Erniedrigung der Androgene gegenüber der Zystenflüssigkeit gefunden. Diese Beobachtung wurde damit erklärt, daß die Androgene durch bestimmte neoplastische Zellen des Tumors zu Östrogenen aromatisiert werden. Obwohl diese Zellen histologisch bisher nicht klassifiziert werden konnten, wird eine Verwandtschaft vermutet zu fetalen Zellen des Ovars, die vor ihrer Differenzierung ebenfalls die Fähigkeit besitzen, Testosteron und Androstendion in Östrogen umzuwandeln (271). Diese Umwandlung der Hormone kann zu einer Diskrepanz führen zwischen den gemessenen Hormonspiegeln und denen, die der Tumor wirklich produziert. Eine Klassifizierung des Tumors nach dem Steroidprofil ist deshalb nicht unproblematisch (215).

Nebenwirkungen und Komplikationen

Die Strahlenbelastung der Gonaden beträgt 0,8 rd und

ist der eines intravenösen Pyelogramms vergleichbar.

It Komplikationen muß in 1 - 2% der Untersuchungen gerechnet werden (196), dabei machen jedoch schwere Komplikationen (adrenocorticale Nekrose) etwa 0,1% aus.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die selektive Venenkatheterisierung allen anderen Untersuchungen bei der Differentialdiagnose überlegen ist (195).

10. Therapie

10.1 Operative Therapie

Die operative Therapie wie auch nachfolgende Behandlungsmaßnahmen richten sich nach:

- 1.) dem Alter der Patientin
- 2.) dem histologischen Tumortyp, dessen Differenzierungsgrad und der sich daraus ergebenden Dignität
- 3.) dem Ausbreitungsstadium des Tumors

Da die meisten Patientinnen sich im 5. Lebensjahrzehnt befinden, ist eine radikale chirurgische Therapie mit Hysterektomie beidseitiger Salpingo-Oophorektomie, Omentektomie und Appendektomie zu empfehlen (210).

Bei jüngeren Patientinnen ist die Entfernung beider Ovarien nicht unbedingt erforderlich, da verschiedene Tumoren in diesem Alter in mehr als 90 % der Fälle unilateral wachsen: Fibrom des Ovars, Dermoidzyste, Thekom, BRENNER-Tumor, Dysgerminom, Granulosazelltumor, Sertoli-LEYDIG-Zelltumor, Lipoidzelltumor; undifferenzierte Karzinome und papilläre seröse Zystadenokarzinome sind häufig bilateral (210).

Noch während der Operation soll jeder Ovarialtumor aufgeschnitten und makroskopisch beurteilt werden. Die histologische Schnellschnittdiagnostik ist bei der Beurteilung der Dignität des Tumors von großem Nutzen. Wenn die Dignität der Geschwulst intra operationem nicht zu klären ist, soll man sich bei jungen Frauen und Kindern nur zur Extirpation des Tumors entschließen und lieber den Nachteil einer Re-Laparatomie in Kauf nehmen (168). Wird konservativ operiert, d.h. nur das tumortragende Ovar mit Tube entfernt, ist das andere Ovar zu spalten und gegebenenfalls histologisch nachzuweisen, daß dieses tumorfrei ist. Das gilt besonders für Geschwülste, die erfahrungsgemäß bilateral auftreten, wie z.B. zystische Teratome und auch fakultativ maligne Tumoren. Ist Aszites vorhanden, ist er zytologisch auf Tumorzellen zu untersuchen. Der Operateur

hat darauf zu achten, daß zystische oder erweichte Tumoren bei der Entfernung nicht rupturieren.

Richtlinien für das operative Vorgehen nach dem Ausbreitungsstadium des Tumors nach BILEK (170)

Stadium I - bilaterale Salpingo-Oophorektomie und Hysterektomie. Beim Stadium Ic noch zusätzlich Omentektomie. Im Sonderfall nur unilaterale Salpingo-Oophorektomie beim Stadium Ia

Stadium II - IV - wenn möglich bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Hysterektomie und soweit als möglich Entfernung von Tumormassen und Metastasen, ggf. Resektion eines isoliert vom Tumor befallenen Darmabschnitts. Ziel ist die maximale Reduktion der Gesamttumormasse, aber unter Erhaltung der Funktion von befallenen Organen und geringer Gefährdung der Patientin. Es ist erwiesen, daß durch eine soweit wie mögliche Verminderung des Gesamttumolvolumens wesentlich günstigere Bedingungen für nachfolgende radiologische und/oder chemotherapeutische Behandlungsmaßnahmen geschaffen werden und sich die Überlebenszeit signifikant verlängert

Nach NOLTENIUS (210) sollten Zweitoperationen (Second-Look-Operationen) mehrere Monate nach der Erstoperation, Strahlentherapie, Chemotherapie oder kombinierter Chemotherapie vorgenommen werden, um die Wirkung dieser therapeutischen Maßnahmen zu kontrollieren ("Restaging" (168)). CAFFIER (32) dagegen ist der Ansicht, daß nur wenige Patienten von einer SLOp profitieren, das sind vor allem solche Patienten, bei denen im Rahmen der SLOp das verbliebene Tumorgewebe vollständig entfernt werden kann. Gelingt dies nicht, so ist die weitere Prognose trotz primär eindrucksvollem Ansprechen der Chemotherapie schlecht. CAFFIER befürwortet daher eine SLOp nur dann, wenn die in Tabelle 23 aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind und die Patientin einer neumonatigen Chemotherapie unterzogen wurde.

Tabelle 23 Indikationen für eine Zweitoperation (SLOp) in der Chemotherapie-induzierten Remission (UFK Würzburg 1979)

1. Anhaltende Remission unter Chemotherapie
2. Vorliegen eines weitgehend operativ sanierbaren Befundes
3. Gewährleistung der Fortführung der Chemotherapie, die zur Remission geführt hat
4. Keine Second look-Operation
 - a) nur zur Tumorverkleinerung
 - b) bei erst kurzer Zeit bestehender Remission
 - c) im Wechsel zwischen unterschiedlichen Chemotherapien
 - d) bei aktiven Fernmetastasen

10.2 Zytostatikatherapie

Die Zytostatikatherapie stellt keine konkurrierende Therapie dar, falls die Möglichkeit der Operation von lokalisierten Tumoren, bzw. Eierstocksgeschwülsten, besteht. Die Chemotherapie wird bei Ovarialtumoren meist als Zusatztherapie nach Operation und Bestrahlung angewandt oder als Palliativtherapie in weit fortgeschrittenen Krankheitsfällen (FIGO-Stadium III und IV). Vor allem bei der Therapie fortgeschrittener Tumorstadien sollte man sich vergegenwärtigen, daß die Ovarialkarzinome zu den auf eine Chemotherapie am besten ansprechenden Genitaltumoren gehören (32). Nach EYRE (65) erfordern ca. 70 - 80 % aller Patienten mit einem malignen Ovarialtumor eine chemotherapeutische Behandlung.

Bei der Auswahl der Chemotherapeutika ist den unterschiedlichen Angriffspunkten an der Tumorzelle und den spezifischen Besonderheiten der Geschwülste (onkostatistische Spezifität) Rechnung zu tragen. Die Ansprechbarkeit einer Geschwulst ist nicht sicher vorhersehbar und hängt u.a. von folgenden Bedingungen ab:

- histologischer Typ
- Differenzierungsgrad
- Ausbreitung
- Vaskularisation
- Resorptionsfähigkeit

Durch prätherapeutische Austestung von Tumorzellkulturen gegen verschiedene zytostatische Substanzen (in-vitro-Test) lassen sich die Behandlungsergebnisse verbessern (161, 198).

10.2.1 Gruppeneinteilung der Zytostatika

Nach ihren chemischen Eigenschaften und biologischen Wirkungen sind folgende Hauptgruppen von Zytostatika zu unterscheiden:

- alkylierende Substanzen
- Antimetabolite
- Antibiotika
- Alkaloide (Spindelgift)

10.2.1.1 Alkylierende Substanzen

Sie reagieren mit Proteinen und Nukleinsäuren. Die Störung der DNS-Replikation ist die Schlüsselreaktion ihrer biologischen Wirkung. Die zytologischen Effekte ähneln denen nach Röntgenbestrahlung (radiomimetische Alkyle). Bekannte klinische Vertreter, die in der gynäkologischen Onkologie eine besondere Bedeutung erlangt haben, sind: a) Methyl-bis(β -chloräthyl)amine HCl (Mustargen[®]); b) Triäthylen-thiophosphoramid (Thio-Tepa[®]); c) Cyclophosphamid (Endoxan[®], Cytosan[®]); d) Chlorambucil (Leukeran[®]); e) Melphalan L-Phenylalanin mustard, L-Sarcosylsin, (Alkeran[®]); f) Busulfan (Myleran[®]); g) Triäthyleniminobenzochino (Trenimon[®]).

10.2.1.2 Antimetabolite

Sie greifen auf verschiedene Weise in die Synthese der Nukleinsäuren ein. Sie ähneln im Molekularaufbau

natürlichen Zellbausteinen (meist Vorstufen im Nukleinsäureaufbau), ohne deren Funktion erfüllen zu können. Amethopterin (Methotrexat[®]) hemmt die Nukleinsäuresynthese dadurch, daß es die Umwandlung von Folsäure in das aktive Ferment Tetrahydrofolsäure (THF) verhindert (Folsäureantagonist). Fluorouracil stört die zur DNS-Synthese wichtige Methylierung des Uridinmonophosphats zu Thymidinmonophosphat.

Vertreter dieser Reihe sind: a) Amethopterin (Methotrexat[®]); b) 5-Fluorouracil (Fluorouracil[®]); c) 6-Mercaptopurin (Purinethol[®]).

10.2.1.3 Zytostatische Antibiotika

Sie stammen aus verschiedenen Streptomycesarten. Sie lagern sich zwischen doppelsträngigen Nukleinsäuren und verhindern so die Chromosomenteilung.

Bekannte Vertreter dieser Reihe sind: a) Aktinomycin D (Sanamycin[®]); b) Bleomycin (Bleomycinum[®]); c) Adriamycin (Adriablastin[®]).

10.2.1.4 Alkaloide

Sie haben durch Störung der Spindelbildung (Spindelgifte) einen direkten mitosehemmenden Effekt.

Klinische Anwendung finden u.a.: a) Vinblastin (Velbe[®]); b) Vincristin (Vincristin[®]); c) Demecolein (Colcemid[®]); d) Podophyllotoxin (Proresid[®]).

10.2.2 Monochemotherapie

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse zusammengestellt, die sich bei der Therapie mit einzelnen Substanzen ergaben. Beachtenswert ist dabei, daß bei dieser Übersicht, die sich aus Versuchsreihen mehrerer Zentren zusammensetzt, der Begriff der "Remission" unterschiedlich definiert wurde. Als Kriterium gilt meistens, daß die palpierbaren Massen im Abdomen um 50 % abnehmen und daß die Remission über eine Dauer von 3 Monaten anhält (62).

Bei einigen Studien mit alkylierenden Substanzen waren Patienten mit und ohne radiotherapeutische Vorbehandlung zusammengefaßt, was sich auf die Remissionsrate auswirkt, da erstere schlechter auf alkylierende Substanzen ansprechen.

Es stellte sich heraus, daß bei den alkylierenden Substanzen keiner ein besonderer Vorzug gegeben werden kann, auch bei den Therapieplänen ergab sich keine besonders günstige Konstellation der vor den anderen der Vorzug gegeben werden müßte. Die intraperitoneale Applikation von alkylierenden Substanzen wurde versucht, hat sich aber nicht als vorteilhaft erwiesen. Bei vielen Untersuchungen gilt Melaphan als ein Standardtherapeutikum, mit dem neue Therapiepläne anderer Substanzen verglichen werden.

Die nicht alkylierenden Substanzen weisen geringere Remissionsraten auf. Das ist teilweise auch darauf zurückzuführen, daß diese Agentien in Rezidiven nach vorausgegangener, fehlgeschlagener Radio- oder Alkylantien-Therapie angewandt wurden.

In den letzten Jahren haben sich neue Chemotherapeutika als signifikant wirksam bei malignen Ovarialtumoren erwiesen. Dabei ist Hexamethylmelamine, dessen Wirkmechanismus noch ungeklärt ist, eines der vielversprechendsten Substanzen. Sein besonderer Vorteil liegt darin, daß auch Patienten darauf ansprechen, die nach einer vorausgegangenen Alkylantien-Therapie einen Rückfall erlitten (278).

Eine Platin-Verbindung Cisplatin (Platinol) hat sich bei malignen Ovarialtumoren, auch bei vorbehandelten Patienten, als wirksam erwiesen und zeigt mit Adriamycin einen synergistischen Effekt (27). Die Anwendung von Adriamycin mit seinen kardiotoxischen Nebenwirkungen macht eine Kontrolle des Herzbefundes, die von Cisplatin mit seiner nephrotoxischen und neurotoxischen Wirkung eine Kontrolle der Nierenfunktion, eine Überwachung des neurologischen Befundes und des Gehörs notwendig.

Tabelle 24 (221)

Monotherapie-Wirksamkeit bei fortgeschrittenem ovarialem
Adenokarzinom

Therapeutikum	Therapieplan	Patienten (Anzahl)	Remissions- rate (%)
Nephalan	0,2 mg/kg/Tag x 5 p.o. oder i.v. Wo- chen	494	47 (20 vollständige)
Chlorambucil	0,2 mg/kg/Tag p.o.	280	50
Thiotepa	10 mg/Tag in 15 Dosen i.v.	144	65
Cyclophosphamid	50-150 mg/Tag p.o. 400 mg/Tag x 4 Tage i.v. dann: 50-150 mg/Tag p.o.	126 104	49 37
Mechlorethamin	0,2 mg/kg/Tag x 2 i.v. dann Chlorambucil 8-14 mg/Tag p.o.	81	35
5-Fluorouracil	15 mg/kg/Tag x 5 dann: 7,5 mg/kg 34 Wochen 15 mg/kg i.v./Woche	81 21	32 (18-20) 33
Methotrexat	5 mg/Tag x 5-10 p.o. oder i.v. 3-4 Wochen 1-7,5 gm/m ² i.v./Woche (mit Leukovorin)	16 23	25 13
Vinblastin	0,1-0,15 mg/kg/Tag x 1-3 i.v.	16	13
Hexamethylmelamin	8 mg/kg/Tag p.o. oder 6 mg/kg/Tag p.o. x 14 Tage	53	41
Doxorubicin hydro- chlorid	30 mg/m ² /Tag x 3 i.v. 50 mg/m ² i.v. 3 Wochen	18 33	28 36
Cisplatin	30 mg/m ² täglich i.v. x 3 28 Tage	34	27

10.2.3 Polychemotherapie

Es hat sich gezeigt, daß bei Verwendung von mehreren von einander unabhängig wirksamen Chemotherapeutika häufiger als bei Einzelanwendung eine Remission der Geschwulst zu erreichen ist. Die Nebenwirkungen (Hemmung der Proliferation von Normalgewebe, besonders mit raschem Zellumsatz) sind allerdings zumeist stärker. Wie bei der Monochemotherapie ist auch hier das Ansprechen auf die Chemotherapie günstiger, wenn nur geringe Tumormassen bei Therapiebeginn vorhanden sind (161).

In Tabelle sind die Erfolge mehrerer Polychemotherapien bei nicht vorbehandelten Patienten zusammengestellt.

Tabelle 25 (221)

Polychemotherapie bei Ovarialkarzinomen

Therapeutikum	Remissionsrate	vollständige Remission	Dauer der Remission/ Überlebenszeit	Refere
Actinomycin D	60%	5%	8 Monate/-	38
5-Fluorouracil	25/41	2/41		
Cyclophosphamid				
Vincristin				
Prednisolon				
Cyclophosphamid	67%	25%		39
Hexamethylmelamin	8/12	3/12		
Doxorubicinhydrochlorid				
Cis-platinum				
Doxorubicinhydrochlorid	36%	6%	6 Monate/12 Monate	31
Cyclophosphamid gegenüber	13/36	2/36		

Therapeutikum	Remis- sions- rate	vollstän- dige Remis- sion	Dauer der Remission/ Überlebenszeit	Referenz
Cyclophosphamid	31% 11/35	0	6 Monate/12 Monate	
Doxorubicin hydrochlorid	73%	54%	-/10 Monate	42
Cyclophosphamid gegenüber	8/11	6/11		
L-PAM	29% 4/14	7% 1/14	-/10 Monate	
Hexamethylmela- min	75%	33%	>30 Monate/29 Monate	30
Cyclophosphamid	30/40	13/40	vollständige Remission	
Methotrexat				
5-Fluorouracil				
gegenüber				
L-PAM	54% 20/37	16% 6/37	>25 Monate/17 Monate vollständige Remission	
Actinomycin D	53%	28,6%	-/>9 Monate	40
5-Fluorouracil	26/49	14/49		
Cyclophosphamid				
gegenüber				
L-PAM	35% 17/49	18,4% 9/49	-/>9 Monate	

Angefügt seien noch zwei Studien. CAFFIER (32) erzielte bei Fluorouracil-Adriamycin-cis-Platin (FAC)-Kombinationstherapie in 50 % eine über 1 Jahr anhaltende Remission. BRUCKNER und COHEN (27) erreichten mit der Kombination von cis-Diamminedichloroplatinium (DDP) und Adriamycin eine Remissionsrate von 80 %.

Beim primären Versagen oder nach vorübergehendem Ansprechen der genannten Chemotherapie-Kombinationen sind die Erfolgsaussichten einer zweiten, anders ge-

arteten Therapie gering (168, 32).

Eine erneute Tumorprogression nach primärem Ansprechen ist häufig bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen zu beobachten (z.B. bei FAC-Therapie zwischen dem 3. und 9. Monat nach Beginn (32)). Hier ist die Chemotherapie weniger kurativ als palliativ wirksam.

Obwohl sich bis jetzt noch keine Chemotherapie-Kombination als besonders wirksam herausgestellt hat, werden folgende Empfehlungen gegeben (65):

Stadium Ia, Ib, Ic und II:

Nach kompletter chirurgischer Entfernung des Tumors, Chemotherapie mit einem Alkylator, evtl. mit zusätzlicher Radiotherapie

Stadium III:

Nach chirurgischer Entfernung von möglichst viel Tumormasse, Mono- oder Polychemotherapie, die einen Alkylator enthält

Stadium IV:

Anfängliche Mono- oder Polychemotherapie, die einen Alkylator enthält, danach evtl. Second-Look-Operation (s. dort)

10.3 Strahlentherapie

Die Strahlenempfindlichkeit der malignen Ovarialtumoren steigt mit abnehmendem zytologischem Differenzierungsgrad. Diese Radiosensibilität ergibt sich aus der karyostatischen Strahlenwirkung auf die in unreifen Tumorformen zumeist zahlreichen pathologischen Mitosen. Eine hemmungslos vermehrte Kernteilungstendenz kann aber auch in reifen Tumorformen beobachtet werden, während hin und wieder auch ein verwildertes Tumorgewebe eine relative Mitosearmut aufweist. So können Ovarialtumoren mit gleichem histologischen Reifungsgrad eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit zeigen; die verschiedene therapeutische Ansprechbarkeit ist damit zum Teil geklärt.

Die malignen Ovarialtumore~~n~~ lassen sich in Anlehnung an DELCOS und BURNS (50) entsprechend ihrer Strahlenempfindlichkeit in zwei Gruppen einteilen:

- 1.) Tumoren mit beschränkter Strahlenempfindlichkeit: seröse Karzinome; pseudomuzinöse Karzinome; mesonephrische Karzinome; Teratome.
- 2.) Strahlenempfindliche Tumoren: Dysgerminome; gewisse Granulosazelltumoren; gewisse oben nicht erwähnte Tumoren, die aus der Embryonalanlage entstehen.

Welchen Stellenwert die Radiotherapie in der Behandlung von malignen Ovarialtumoren einnimmt, hat sich bisher noch nicht klar herausgestellt. Aufgrund der hohen Chemotherapiesensibilität der Ovarialkarzinome und unbefriedigender, bzw. stagnierender Therapieerfolge mit radiogenen Behandlungsverfahren sind jedoch in den letzten Jahren alleinige strahlentherapeutische Zusatzmaßnahmen mehr und mehr verlassen worden (32).

Die Hauptindikation für eine postoperative perkutane Bestrahlung ist das Verbleiben von Tumormassen im kleinen Becken oder eine Chemoresistenz bei das kleine Becken überschreitenden Befunden, sowie als prophylaktische Maßnahme bei radikal operierten Patientinnen der FIGO-Stadien I und II.

Die Moving-Strip-Technik weist gegenüber dem enbloc-Verfahren den Vorteil auf, daß höhere tumorvernichtende Herddosen mit weniger Nebenwirkungen über das ganze Abdomen appliziert werden können. Der bestrahlte Raum umfaßt das Abdomen einschließlich der paraortalen und iliakalen Lymphknotengruppe. Es fehlt jedoch der Beweis, daß die routinemäßige Nachbestrahlung des kleinen Beckens bei radikal operierten Tumoren der Stadien I und II die Überlebenszeit verlängert (168).

Die präoperative Bestrahlung ist im allgemeinen für die fortgeschrittenen Fälle im Rahmen einer Kombinationstherapie reserviert (Bestrahlung, Chemotherapie, Operation, Nachbestrahlung).

Die alleinige Bestrahlung ist ein Notbehelf bei äußerst schlechtem Allgemeinzustand der Patientin und wird mehr

und mehr durch die Chemotherapie verdrängt.

Die intrauterine, intracervikale oder vaginale Radiumapplikation stellt eine Ergänzung der konventionellen Bestrahlung dar, wenn keine Megavolttherapie möglich ist, die eine Dosisverteilung im kleinen Becken erlaubt, die eine zusätzliche Radiumapplikation überflüssig macht (62).

Eine Sonderform der Radiotherapie ist die intraperitoneale Bestrahlung mit radioaktiven Substanzen, deren maximale Tiefenwirkung 5 - 7 mm beträgt. Sie richtet sich gegen oberflächliche Peritonealmetastasen und gegen flotierende Tumorzellen (z.B. nach Tumorrupiturierung).

Bei der Instillationsbehandlung werden Radiogold (^{198}Au) oder Radiophosphor (^{32}P) verwendet. Untersuchungen, bei denen die Wirksamkeit dieser Radioisotopen miteinander verglichen wurden, existieren nicht. CLARK et al (42) konnten jedoch bei ihren Untersuchungen beobachten, daß die Komplikationsrate bei Verwendung von ^{32}P geringer war als von ^{198}Au . Die Instillationsbehandlung ist besonders durch die Gefahr des Ileus und der Peritonitis belastet.

10.4 Hormonelle Therapie

Die Remission eines inoperablen metastasierenden Mammakarzinoms wurde erstmals von BEATSON (1896) überraschenderweise nach einer Ovariectomie beobachtet. Später hat man diesen unerwarteten Effekt damit zu erklären versucht, daß das Mammakarzinom hormonabhängig sei. Warum sich allerdings nicht regelmäßig mit Hilfe einer Ovarentfernung beim Mammakarzinom eine Remission erzielen läßt, blieb offen. 1960 führte die Entdeckung eines spezifischen Rezeptorproteins für Östrogene in sogenannten östrogenabhängigen Geweben einen Schritt weiter. Inzwischen sind für eine Reihe von Steroidhormonen in verschiedenen Geweben und Tumoren, darunter auch in den Ovarialtumoren, Rezeptoren gefunden worden, die einen Zusammenhang zwischen Steroidhormon und Ziel-

organ verständlich machen. Von dieser Seite zeichnen sich daher heute Anwendungsmöglichkeiten für die Karzinombehandlung ab (254).

Es scheint heute gesichert, daß die meisten Steroidhormone nach dem folgenden Mechanismus auf das Zielgewebe einwirken (108):

1. Das Hormon diffundiert passiv durch die Zellmembran
2. Im Zytoplasma wird das Hormon mit hoher Affinität an seinen spezifischen Rezeptor gebunden
3. Der Rezeptor-Hormonkomplex wird zum Nucleus transportiert. Dieser Schritt verbraucht Energie und ist wahrscheinlich irreversibel
4. Der aktivierte Rezeptor-Hormonkomplex bindet sich an die "Akzeptor"-Stelle des Chromatins
5. Der chromatingebundene Rezeptor-Hormonkomplex beeinflußt die DNS-Transkription auf eine Art, die für die spezifische Hormon-Zielzelle Interaktion charakteristisch ist. Es resultiert entweder ein Ansteigen oder Abfallen der Produktion von ribosomaler RNS oder messenger-RNS, die für eine spezifische Proteinsynthese codiert. Auch ein direkter Effekt auf die DNS-Replikation ist möglich
6. Die Hormon-Aktion ist abgeschlossen, wenn der Rezeptor-Hormonkomplex durch Dissoziation oder durch einen Inaktivierungs-Mechanismus vom Chromatin abgetrennt wird

Es hat sich gezeigt, daß epitheliale Ovarialtumoren bevorzugt auf eine Östrogen- oder Progesteron-Therapie ansprechen. FRIEDMAN et al (78) konnten durch Zusammenstellung von verschiedenen Untersuchungen zeigen, daß 24 % von 76 Patientinnen mit inoperablem Ovarialkarzinom eine teilweise Remission nach hormoneller Therapie zeigten (Tab. 26(78)). Es waren aber keine Aussagen über Östrogen-Rezeptoren (ER) und Progesteron-Rezeptoren (PR) gemacht worden.

Tabelle 26 (78)

Hormontherapie beim Ovarialkarzinom

Agens	Zahl der Patienten	Teilremission
Diethylstilbestrol	9	2
17 α -Hydroxy-19-norprogesteron	23	9
6-Dehydro-6, 17 α -dimethyl progesteron	9	2
Medroxyprogesteron	19	1
17 α -Hydroxyprogesteron - 17-n-caproat	10	3
17 α -Hydroxyprogesteron - 17-n-caproat	6	1
	76	18 (24%)

In einer Serie von 24 Fällen von ovariälem Adenokarzinom zeigten HOLT et al (109), daß 50% signifikante Mengen an ER enthielten und 16% an PR. Es ergab sich keine Relation zwischen den Rezeptorspiegeln und dem histologischen Typ, dem Differenzierungsgrad oder dem Stadium des Tumors. Die Autoren erstellten ER- und PR-Proben bei 32 epithelialen Tumoren des Ovars. Zweidrittel waren ER-reich und einviertel war PR-reich. 6 Klarzelltumoren und muzinöse Karzinome waren rezeptorarm. Unter den übrigen 26 endometrioiden und seropapillären Karzinomen waren die endometrioiden Karzinome häufiger reich an ER und PR. Die ER-Titer waren bei weniger differenzierten Tumoren von älteren Frauen höher, während die PR-Titer bei hochdifferenzierten Tumoren von Frauen vor der Menopause höher lagen (79).

KAUPPILA et al (127) gelang es, die ER und PR von 21 malignen und 29 benignen Tumoren sowie von 28 tumorartigen Veränderungen des Ovars zu bestimmen. Zwischen diesen Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede in der Verteilung der Steroidrezeptoren. Nur 38% der malignen Tumoren enthielten gleichzeitig meßbare Titer an beiden Rezeptoren im Vergleich zu 70% der gutartigen Tumoren. Bösartige Tumoren waren öfter rezeptor-negativ (29%) als gutartige (7%). Bei den malignen Tumoren waren die endometrioiden Karzinome durch relativ hohe PR-Spiegel charakterisiert, während bei den undifferenzierten Karzinomen höhere ER-Spiegel mit

niederen PR-Konzentrationen vergesellschaftet waren.

Tabelle 27 (127)

Verteilung von Östrogen(ER)- und Progesteron(PR)-Rezeptoren bei malignen, benignen ovarialen Tumoren und tumorartigen Veränderungen des Ovars

Receptor Status	Maligne Tumoren		Benigne Tumoren		tumorartige Veränderungen	
	n	(%)	n	%	n	%
ER+/PR+	8	(38.1)	22	(75.9)	9	(32.1)
ER+/PR-	7	(33.3)	2	(6.9)	0	(0.0)
ER-/PR+	0	(0.0)	3	(10.3)	12	(42.9)
ER-/PR-	6	(28.6)	2	(6.9)	7	(25.0)
Gesamt	21	(100.0)	29	(100.0)	28	(100.0)

FRIBERG et al gelang es bei 6 von 8 verschiedenen Ovarialtumoren Rezeptoren für Östrogen (E_2) oder Dihydrotestosteron (DHT) nachzuweisen (s.Tab.28(77)). Er vertritt auch die These, daß eine Radiotherapie Rezeptorproteine zerstören könnte und sich damit die Chance vermindert, daß der Tumor auf eine hormonelle Therapie anspricht.

Bis jetzt stehen ausreichende Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Hormonrezeptor-Konzentrationen und hormonellen Therapieerfolgen bei malignen Ovarialtumoren noch aus (78, 77).

Tabelle 28 (141)

Rezeptoren bei Ovarialtumoren

Patientenalter	Tumortyp	E_2 -Rezeptoren	DHT-Rezeptoren
22	Mucinöses Zystadenom	-	+
	I A		
32	Mucinöses Zystadenom	-	+
	II B		
60	Zystadenofibrom	+	-
	I B		
73	Zystadenofibrom	-	-
	I B		
43	Zystadenokarzinom	-	-
	II C		
60	Mucinöses Zystokarzinom	-	+
	II C		
62	Papilläres ovariales Karzinom	-	+
74	Papilläres ovariales Karzinom	+	-

LIRP AN et al (165) konnten zeigen, daß zwischen dem Ansprechen auf eine Polychemotherapie und der Hormonrezeptoren-Konzentration ein Zusammenhang besteht. Demnach ergibt sich bei 76 % der ER-armen Tumoren eine objektive Regression, aber nur bei 12 % der ER-reichen Tumoren. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, daß ER-arme Tumoren im allgemeinen schneller wachsen und dadurch mehr empfindliche Zellen in der Teilungsphase enthalten.

Es gibt auch Verbindungen, die keine Steroide sind, jedoch aufgrund von strukturellen Ähnlichkeiten auch an Hormonrezeptoren gebunden werden. Diese Verbindungen, wie z.B. Tamoxifen (Novaldex®) beeinflussen jedoch die Gen-Transkription nicht, sondern machen die Zelle kompetitiv unempfindlich gegen eine Östrogenstimulation. Diese Verbindungen werden deshalb Antiöstrogene oder Östrogen-Antagonisten genannt. Tamoxifen wird schon seit einigen Jahren bei der Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms als Alternative zur ablativen Therapie (Ovariektomie, Adrenalektomie und/oder Hypophysenausschaltung) mit gutem Erfolg angewandt (104). Auch beim Ovarialkarzinom wird jetzt eine Antiöstrogentherapie in Betracht gezogen, wenn eine genügend hohe Östrogenrezeptoren-Konzentration vorliegt (254).

Als Zukunftsaspekt auf dem therapeutischen Sektor wird die Möglichkeit erwogen, alkylierende Substanzen mit Steroidhormonen zu koppeln, um die Selektivität der zytotoxischen Wirkungen zu steigern (254).

10.5 Immuntherapie

Bei der Immuntherapie wird versucht, die immunologische Abwehr des Tumorträgers, die ja durch die herkömmliche chemo- und radiotherapeutische Behandlung geschwächt wird, zu verstärken. Dazu existieren drei immuntherapeutische Ansätze:

- Bei der unspezifischen Immuntherapie soll das humorale und zelluläre Immunsystem des Tumorträgers mittels bestimmter Adjuvantien gegen den Tumor stimuliert werden.
- Bei der aktiven Immuntherapie werden Tumorzell-Vaccine gegeben, um eine verstärkte Immunantwort gegen Tumorantigene zu erzielen.
- Bei der passiven Immuntherapie verwendet man Antisera, Lymphozyten- oder subzelluläre Fraktionen, die einem immunisierten Tumorträger entnommen sind.

10.5.1 Unspezifische Immuntherapie

Bei der unspezifischen Immuntherapie wurden bis jetzt bei Ovarialtumoren hauptsächlich Injektionen von abgetötetem *Corynebacterium parvum* und *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) verwendet. *C. parvum* erzeugt als ein durch Formalin abgetöteter Organismus wie BCG eine starke unspezifische Immunantwort (329), wobei jedoch infektiöse Komplikationen, die häufig bei Anwendung von BCG beobachtet werden, nicht auftreten. Die Anti-Tumor-Wirksamkeit kann bei *C. parvum* durch die Kombination mit alkylierenden Substanzen noch verstärkt werden (192).

Die "Gynecologic Oncology Group" verglich die Wirkung der Therapie mit Melaphan plus intravenös appliziertem *C. parvum* mit der ausschließlichen Wirkung von Melaphan. Von den Patientinnen, die die zusätzliche Immuntherapie erhielten, zeigten mehr eine Remission (53 % vs 29 %), und die progressionsfreie Zeit (12 vs 6 Monate) und Überlebenszeit (24 vs 12 Monate) waren doppelt so lang als bei den Patientinnen, die nur mit Melaphan behandelt wurden.

Die "Southwest- Oncology Group" behandelte nicht vortherapierte Patientinnen teils mit Doxorubicin-hydrochlorid plus Cyclophosphamid mit oder ohne BCG. Die Patientengruppe, die BCG erhielt, zeigte eine höhere

Remissionsrate (53 % vs 36 %), mehr vollständige Remissionen (12 % vs 2 %) und fast doppelt so lange mittlere Überlebensraten (24 vs 13 Monate) (147).

KALPAKTSOGIOU et al (122) verwendeten seit 1973 ein Therapie-Schema bei Fällen von ovarialen Adenokarzinomen, das der Chemotherapie mit Cyclophosphamid eine unspezifische Immuntherapie vorangehen läßt, um das lymphohaemopoetische Gewebe des Patienten zu schützen. Zur T-Zell- und Makrophagen-Stimulation wurden Tetanus-, Diphtherie-, Influenza- und Mumps-Antigene verwendet. Zusätzlich wurde periodisch BCG verabreicht und zwischenzeitlich wurden Intervalle ohne Medikation eingelegt. Tatsächlich konnte ein Ansteigen der Lymphozyten im Rosetten-Test nach Immunstimulation beobachtet werden. Außerdem gingen hohe IgA-Serumwerte und niedrigere IgM-Serumwerte, die normalerweise mit einer schlechten Prognose verknüpft sind, zu ihren Ausgangswerten zurück. Im Stadium Ic - IIb und III des ovarialen Adenokarzinoms wurden sehr gute therapeutische Effekte erzielt, die mit einer verlängerten Überlebensrate verbunden waren. Im Stadium IV dagegen, wurden nur kurzzeitige Behandlungserfolge erzielt, was bedeuten könnte, daß das Immunsystem in diesem Stadium blockiert und nicht mehr in der Lage ist, auf irgendwelche Antigene zu reagieren.

Di SAIA und RICH (52) konnten bei ihrer Behandlung von 18 Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialtumoren, die sie mit intravenösem C.parvum in Kombination mit Chemo- oder Radiotherapie behandelten, keine meßbaren Verbesserungen der Immunantwort erzielen (Intrakutantest, T-Lymphozyten-Rosetten, B-Lymphozyten-Rosetten, mitogene Stimulation von Lymphozyten, totale Lymphozytenzählung).

10.5.2 Aktive Immuntherapie

Die aktive Immunisierung gegen onkogene Viren hat sich bisher nur im Tierversuch als effektiv herausgestellt,

da bei menschlichen Ovarialtumoren noch keine Viren als ätiologisches Agens identifiziert wurden.

Auch autochthone und allogenetische Tumorzellen wurden für die aktive Immuntherapie verwendet. Die Tumorzellen werden abgetötet und ihre Antigenität durch radioaktive oder chemische Behandlung gesteigert. Durch Extraktion und Konzentration können auch lösliche, von den Tumorzellen abgetrennte, Antigene gewonnen werden.

Im UCLL Medical Center wurden bei der Behandlung von fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen autochthone und allogenetische Tumorzell-Vaccine verwendet (10). Eine Teilremission konnte nur bei einem der so behandelten Patienten erzielt werden.

KNECHT (142) erprobte die Möglichkeit, durch aktive Immunisierung in vivo einen Angriff gegen auf der Zellmembran von Trophoblasten-Zellen der Plazenta lokalisiertes HCG zu erreichen und damit das Tumorstadium zu beeinflussen. Um die Produktion von Antikörpern zu induzieren, verwendete er β -Untereinheiten von HCG (hCG β), das mit Tetanus-Toxoid (tt) gekoppelt war. Die Hamster, denen Zellen von menschlichem Choriokarzinom in die Backentasche verpflanzt wurde, reagierten zwar mit einer Synthese großer Mengen von Antikörpern, die in der Lage waren, komplette HCG-Moleküle zu binden, das Tumorstadium wurde jedoch nicht beeinflusst.

10.5.3 Passive Immuntherapie

Wenn die Antigene, die auf der Tumoroberfläche lokalisiert sind, zu keiner ausreichenden Produktion von Antikörpern beim Tumorträger führen um die Proliferation des Tumors zu verhindern, könnte eine passive Immunisierung durch Zufuhr von Antikörpern diesen Zweck erfüllen.

Bei der passiven Immunisierung werden immunkompetente Zellen oder Zellfraktionen eines immunisierten Spenders auf den Tumorträger übertragen. Es handelt sich bei den immunkompetenten Zellen um aktivierte Lymphozyten,

Immun-ME und Transferfaktoren. Bei intakten fremden Lymphozyten taucht das Problem der Histokompatibilität auf, das bei autochthonen Lymphozyten, die in vitro mit Mitogenen stimuliert wurden, nicht auftritt (150).

In einem Versuch (8) wurden heterologe Antikörper gegen Tumorsekretionsprodukte eingesetzt. Dabei wurden bei Patientinnen mit behandlungsresistenten Chorio-Karzinomen und malignen Teratomen heterologe Antikörper gegen HCG und α -Fetoprotein zusammen mit Zytostatika verabreicht. Die Ergebnisse lassen noch keine Schlüsse auf die Verwendbarkeit dieser Methode zu.

Die Hoffnungen, die auf die Immuntherapie gesetzt wurden, haben sich bisher nicht erfüllt. Bis heute gibt es noch keine anerkannte Form der Immuntherapie.

10.6 Fibrinolyse Inhibitoren (Tranexam-Säure) (287)

Bösartige Ovarialtumoren haben koagulative und fibrinolytische Eigenschaften. Es bilden sich größere Mengen von Fibrin, die wieder gespalten werden, was dazu führt, daß größere Mengen von Fibrinogen/Fibrinospaltprodukten (FDP) im Serum (bei 72 % der Patientinnen) und Aszitesflüssigkeit vorliegen.

Normale Ovarialzellen und gutartige Ovarialtumorzellen weisen niedere FDP-Spiegel in Organkulturen auf, während maligne Ovarialtumorzellen hohe FDP-Spiegel produzieren (291).

Diese Beobachtungen veranlaßten ASTEDT et al (7) dazu, eine neue Behandlung bei fortgeschrittenen bösartigen Ovarialtumoren zu erproben. Sie kombinierten eine Anti-koagulantien-Therapie (Heparin), die eine Fibrin-Ab-lagerung um den Tumor verhindern sollte, mit einer antifibrinolytischen Therapie (Tranexam-Säure, Inhibitor der Plasmin-Aktivierung) um die Auflösung des Fibrins zu verhindern, das sich schon gebildet hatte. Durch diese Behandlung konnte bei zwei Patientinnen eine Hemmung des Tumorwachstums erzielt werden.

SOLA et al (287) konnte bei seiner Behandlung mit Tranexamsäure bei einem inoperablen Ovarialtumor (Metastasen, Aszites), der mit Radio- und Chemotherapie vorbehandelt war, einen Stillstand des Tumorwachstums und einen Rückgang des Aszites verzeichnen.

11. Verlauf und Prognose

11.1 Ausbreitungswege der malignen Ovarialtumoren

Die Ausbreitung erfolgt:

- 1.) direkt per continuitatem etwa in 70 %
- 2.) indirekt auf dem Lymphwege)
- 3.) indirekt auf dem Blutwege) etwa in 30 %

1.) Die übliche Form der Tumorausbreitung erfolgt nach Kapseldurchbruch durch direktes Einwachsen in die Umgebung. So können allmählich die Tube, der Uterus, das Sigma und die Harnblase in Mitleidenschaft gezogen werden. Frühzeitig erfolgt die peritoneale Aussaat mit direkter Implantation von Tumorzellen auf dem Peritonealüberzug der Bauch- und Beckenorgane, meist verbunden mit einem hämorrhagischen Aszites.

SPECHTER (289) macht für die frühzeitige Metastasierung in den Bauchraum das gut entwickelte Netz von lymphatischen Kapillaren der Tunica albuginea des Ovars verantwortlich. Somit könnten die Karzinomzellen ohne Defekt der Tunica albuginea durch die Lymphspalten mit der Abdominalflüssigkeit in die Bauchhöhle gelangen (62).

2.) Neben der direkten kontinuierlichen Ausbreitung begünstigt ein reich entwickeltes Lymphgefäßnetz des Bauchraums die lymphogene Aussaat von Geschwulstzellen. Auf lymphogenem Weg werden das gesamte parietale und viszerale Peritoneum sowie das Omentum majus befallen, aber auch die Pleura und fern liegende Lymphknoten (mediastinale, axilläre, supraklavikuläre (VIRCHOW'sche Lymphknoten)) erreicht. Auf lymphogenem Weg dürfte auch die Mehrzahl der intrakavitären Unterusmetastasen (Korpus und Cervix) beruhen.

3.) Die Häufigkeit der hämatogenen Aussaat der Ovarialtumoren ist umstritten. ROBERTS et al (239) fanden bei einem großen Material von 767 Fällen lediglich in 7 % Tumorzellen in der Kubitalvene; sie zeigten gleichzeitig,

daß der Nachweis von Tumorzellen in tumornahen Venen häufiger erbracht werden kann als in der Kubitalvene und daß jeweils durch Traumatisierung des Tumors (Untersuchung, Punktion) mehr Zellen ausgeschwemmt werden. Die häufigsten Lokalisationen von hämatogenen Metastasen liegen in der Leber (14 %), Lunge (11 %), im Skelett (5 %) und ferner in der Niere, Haut und dem Gehirn (316).

Die Invasionsfähigkeit der malignen Ovarialgeschwülste ist verschieden. Neben dem histologischen Geschwulsttyp und dem Differenzierungsgrad spielen immunologische Faktoren zwischen Tumor und Patientin eine Rolle (62).

Tabelle 29 (62) gibt eine Übersicht über extraperitoneale Metastasenlokalisationen beim Stadium IV des Ovarialkarzinoms

	Fälle	%
Pleuraerguss, Lungenmetastasen	42	55
Positive Virchowische Lymphknoten	7	9,4
Retroperitoneale Lymphknoten	15	19,8
Inguinale Lymphknoten	12	15,8
Total	76	100

11.2 Komplikationen

Stieldrehungserscheinungen sind bei malignen Ovarialtumoren wegen der oft bestehenden Adhäsionen selten. Eine Stieldrehung ist nur bei gut beweglichen zystischen oder soliden Tumoren möglich, die bereits aus dem beengten Raum des kleinen Beckens in die freie Bauchhöhle aufgestiegen sind. Abrupte Körperbewegungen können sich auf den mobilen Tumor übertragen und zur Torsion der Stielverbindung führen. Die Torsion des Stiels drosselt die dünnwandigen Venen bei zunächst noch unvermindertem arteriellen Zufluß. Dadurch tritt innerhalb kürzester Zeit eine haemorrhagische Infarzierung

und Nekrotisierung der Geschwulst ein.

Die präoperative Ruptur eines zystischen Tumors erfolgt kaum spontan, sondern eher als Resultat einer intensiven gynäkologischen Palpation (62). Durch den Kapselaufbruch tritt zellhaltige Flüssigkeit u.U. in großer Menge in die freie Bauchhöhle. Der weitere Verlauf ist von der Eigenart des Zysteninhalts abhängig. Der ölig-talgige Inhalt von Dermoidzysten kann eine aseptische Fremdkörperperitonitis mit narbig-adhäsiven Spätfolgen hervorrufen. Bei der Ruptur eines bösartigen Ovarialtumors werden vitale und implantationsfähige Geschwulstzellen ausgestreut und durch die Darmmotilität über den gesamten Bauchraum verschleppt. Die Kapselruptur maligner Ovarialgeschwülste bedeutet dadurch eine schlagartige Verschlechterung der Prognose.

Tabelle 30(62) zeigt eine Häufigkeitsübersicht der oben genannten Komplikationen

	Fälle	%
Keine	500	88,1
Ruptur vor Operation	21	3,6
Ruptur bei Operation	36	6,7
Stieldrehung	9	1,6
Andere	0	-
Total	566	100,0

11.3 Prognose

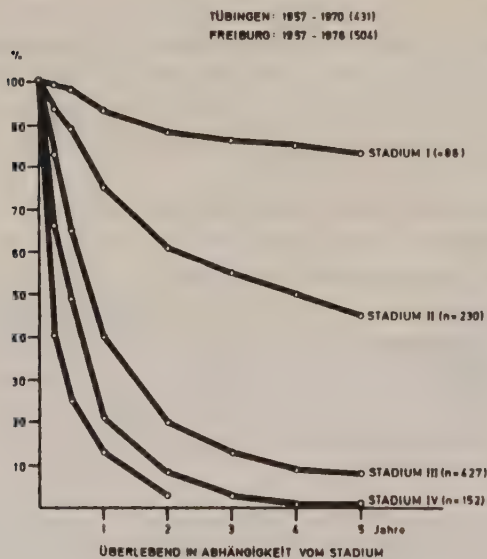
Für die Prognose sind folgende Faktoren ausschlaggebend:

- Klinisches Stadium
- Histologischer Typ und Differenzierungsgrad
- Lebensalter der Patientin

Der für die Heilung bedeutendste Faktor ist sicher das primäre Ausbreitungsstadium des malignen Tumors. Die 5-Jahresüberlebensrate nach einer chirurgischen, Bestrahlungs- und Chemotherapie wird von den meisten Autoren wie folgt angegeben (281,210,62,122):

Stadium I	50 - 80 %
Stadium II	ca. 50 %
Stadium III	ca. 10 %
Stadium IV	ca. 1 - 2 %

Abbildung 18 (122) Überlebensrate in Prozent in Abhängigkeit vom Stadium des Ovarialkarzinoms z.Z. der Primäroperation

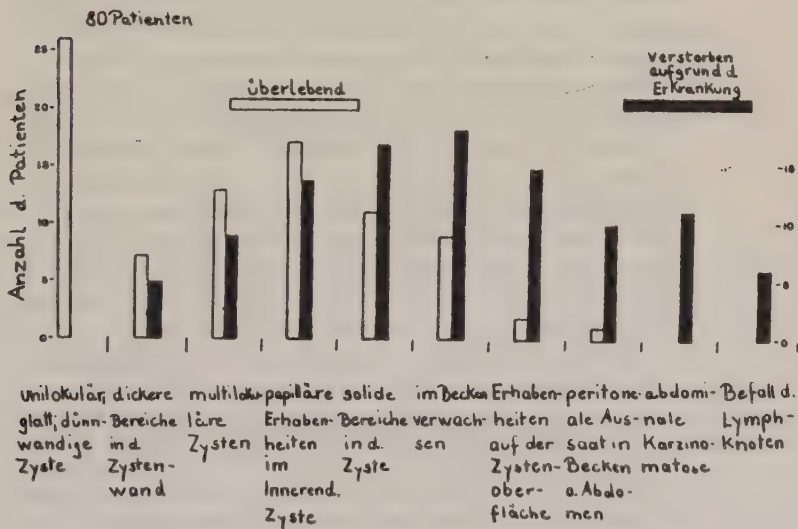


Als weiteren wichtigen Faktor kommt dem Differenzierungsgrad Bedeutung zu. So haben Patientinnen mit höher differenzierten Tumoren eine bessere Prognose in jedem Stadium als solche mit einem undifferenzierten (221, 177). In einer Studie (177) betrug die 5-Jahresüberlebensrate

im Stadium II 38 %. Wurde nach dem Differenzierungsgrad untergliedert, so stellte sich heraus, daß Patienten mit geringen Atypien der Tumorzellen (Grad 1) eine 5-Jahresüberlebensrate von 80 %, während mit mit höherer Zellatypie nur eine 10 %-ige 5-Jahresüberlebensrate hatten.

Allerdings findet man unter den weiter ausgedehnten Stadien überwiegend entdifferenzierte Formen. So findet man das undifferenzierte Karzinom am häufigsten in Stadium III, das muzinöse Karzinom jedoch in Stadium I, was sich wiederum auf die Überlebensrate auswirkt.

Abbildung 19(25) stellt die Beziehung dar zwischen Anzeichen der Bösartigkeit, die bei der Operation gefunden wurden und der Überlebensrate.



Auch bezüglich der histologischen Tumortypen ergeben sich deutliche Unterschiede bei den epithelialen Tumoren bezüglich der Prognose. So beträgt die Gesamt fünfjahres-

Überlebensrate bei serösen Ovarialkarzinomen 15 %, bei muzinösen dagegen 52 % (210).

Bei Tumoren des sexuell differenzierten Mesenchyms ergibt sich für Granulosazelltumoren eine relativ gute 5-Jahresüberlebensrate, die zwischen 80 und 90 % angegeben wird (210, 140). (Die malignen Varianten dieser Tumoren wachsen zwar langsam, jedoch können noch Jahre nach der chirurgischen Entfernung Rezidive auftreten).

Bei den Keimzelltumoren ist das Dysgerminom ein Beispiel für maligne Ovarialtumoren mit günstigen Heilungschancen, da die Prognose durch die meist geringe Bösartigkeit dieses Tumors bestimmt wird. So liegt die 5-Jahresüberlebenszeit bei Ausdehnung des Tumors in das Beckenbindegewebe, Ruptur der Kapsel oder Entwicklung von Aszites noch immer bei 80 % (210) Dottersacktumoren und embryonale Karzinome sind dagegen extrem bösartig, die meisten Patienten sterben innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose. Auch die Prognose des Teratokarzinoms ist im allgemeinen schlecht, eine Überlebenszeit von 5 Jahren wird nur etwa von 5 % der Patientinnen erreicht (210). Im Einzelfall ist hier die Diagnose jedoch stark mitbestimmt vom histologischen Bild des Tumors, das sehr verschieden sein kann. So kann bei Erscheinen von neuralem Gewebe oder größeren Bereichen gut differenzierter Tumorzellen eine 5-Jahresüberlebenszeit von etwa 80 % erreicht werden (210), werden jedoch Anteile eines embryonalen Karzinoms, eines Dottersacktumors, eines Choriokarzinoms oder eines Dysgerminoms angetroffen, so verschlechtert sich die Prognose.

Für die Prognose der malignen Ovarialtumoren ist auch das Alter der Patientin von Bedeutung. Für die relativ längere Überlebenszeit der jüngeren Altersgruppen werden in der Literatur neben der größeren Widerstandsfähigkeit gegenüber therapeutischen Eingriffen auch dem jüngeren Alter entsprechende Durchblutungs- und Resorptionsbedingungen in der Bauchhöhle aufgeführt (62).

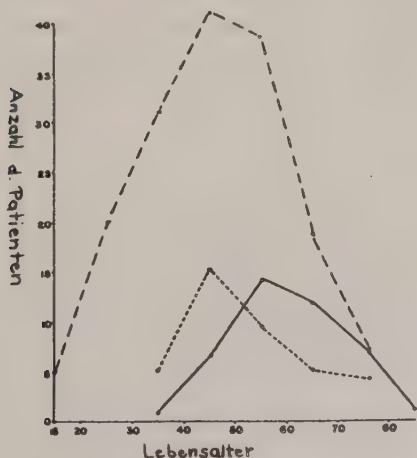
Tabelle 71(62) zeigt die absolute 3-Jahresheilung von Ovarialkarzinomen Stadium III in Abhängigkeit vom Alter bei Behandlungsbeginn

Alter	Anzahl	%	Anzahl	3-Jahres-Heilung %
0-19	—	—	—	—
20-29	2	0,91	1	50,0
30-39	14	6,39	7	50,0
40-49	33	15,06	6	18,1
50-59	71	32,43	11	15,4
60-69	64	29,23	2	3,1
70-79	32	14,42	2	6,2
80+	3	1,36	—	—
Total	219	100	29	13,24

Es wurde auch beobachtet, daß zwischen dem Malignitätsgrad eines Tumors und dem Alter der Patientin ein Zusammenhang besteht. So werden in den ersten 2 Lebensjahrzehnten vorwiegend gutartige Zysten und Tumoren gefunden (Abb. 20). Die Spitze der Altersinzidenz bei Zystadenomen von niederem Malignitätsgrad (40 - 49 Jahre) liegt dagegen ein Jahrzehnt früher als die Spitze beim manifesten Karzinom (50 - 59 Jahre) (25).

Abbildung 20 (25)

Inzidenzrate von ovarialen Zysten, Tumoren u. Karzinomen in Relation zum Alter — — —, benigne; ——— niedrige maligne Potenz; ————— Karzinom



11.4 Prognose in Abhängigkeit von neuen Therapiemethoden

Die Beurteilung einzelner therapeutischer Maßnahmen aufgrund der Heilungsergebnisse ist bei der heutigen Kombinationstherapie der Ovarialtumoren erschwert. Ein besseres Heilungsergebnis läßt sich kaum mit der wünschenswerten Eindeutigkeit einer besonderen Behandlungsmethode zuschreiben.

Die größten Erfolge bei der Behandlung fortgeschrittener Fälle dürften jedoch durch die Chemotherapie erzielt worden sein. Meist sind dabei die Überlebensraten nach dem ersten und zweiten Jahr eindeutig erhöht und die Besserung des Allgemeinzustandes erstaunlich. Leider ist die Rezidivrate sehr hoch. Oft kommt es schon während oder bald nach dem Absetzen der Chemotherapie zu einem raschen Wiederauftreten des Tumorstwachstums, das auf eine zweite, andere Chemotherapie kaum noch anspricht. Daran konnte im wesentlichen auch die Anwendung neuer Chemotherapeutika-Kombinationen nichts ändern. Nur bei Fällen, bei denen der Tumor bei der Operation makroskopisch entfernt werden konnte, kann die vollständige Heilung durch die Chemotherapie sichergestellt werden.

Insgesamt ist die Prognose, trotz aller Fortschritte und neuer, origineller Therapieansätze nach wie vor schlecht. Die Gesamt fünfjahresheilung hat sich in den letzten 50 Jahren nicht signifikant verbessert. So rechnet man heute, bei einem Anteil von über 70 %, von Fällen in Stadium III und IV mit einer 5-Jahresheilung von etwa 30 % (281, 133).

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die komplizierte Entwicklung der Gonaden und das Zusammen-
treffen von verschiedenartigen Gewebstypen beim Ovar bedingt
die histologische Vielfalt der dort lokalisierten Neoplasien.
Für den klinischen Gebrauch empfiehlt sich die Einteilung in
epitheliale, Stroma-, Keimzell- und metastatische Tumoren.
Durch die Weltgesundheitsorganisation erfolgte eine genauere
Klassifikation in 8 Hauptgruppen, die auf dem Histogenese-
prinzip beruht. Berücksichtigt man die Unterschiede der ver-
schiedensten Ovarialgeschwülste bezüglich ihrer Ansprechbarkeit
auf bestimmte Therapieformen und ihrer Prognose, wird die
Bedeutung einer präzisen histopathologischen Diagnose deut-
lich.

5-10% aller malignen Tumoren bei Frauen sind maligne Ovarial-
tumoren, wobei sich eine altersabhängige Häufung einzelner
Tumorarten erkennen läßt und auch Unterschiede in der geo-
graphischen Verteilung vorhanden sind. Verglichen mit anderen
malignen Genitalneoplasien der Frau haben sich bei malignen
Ovarialtumoren bisher keine überzeugenden Risikofaktoren
finden lassen. Umweltfaktoren unbekannter Natur haben mögli-
cherweise einen größeren Einfluß auf die Entstehung der
Krankheit als genetische Merkmale.

Die exakte Stadieneinteilung ist bei der Einschätzung der
Prognose, der Wahl einer optimalen Therapie und zum Vergleich
von Heilungsergebnissen verschiedener Kliniken von entschei-
dender Bedeutung; dem wurde durch die Aufstellung interna-
tional geltender Einteilungsregeln Rechnung getragen.

Es wird heute angenommen, daß fast alle Tumoren des Ovars
in der Lage sind, Steroidhormone zu bilden, wobei es zum
Teil bereits gelungen ist, die Hormonproduktion bestimmten
Zellen zuzuordnen. Bei den gebildeten Hormonen sind vor
allem Androgene und Östrogene von Bedeutung, es wurde aber
auch die Produktion von Thyroxin, HCG, Corticosteroiden
und Serotonin beobachtet. Bezüglich der Symptomatik ergeben
sich neben der allgemeinen Tumorsymptomatologie, durch die
hormonelle Aktivität eindeutige pathophysiologische Zusam-

menhänge, die die Patientin in der Regel früher zum Arzt führen als dies bei klinisch stummen Ovarialtumoren der Fall ist. Die Diagnostik bereitet jedoch besonders bei sehr kleinen Tumoren Schwierigkeiten; ein geeignetes Screening-Verfahren konnte bisher nicht gefunden werden. Auch die Tumormarkerforschung konnte das Problem der Früherkennung, das so entscheidend mit der Prognose verknüpft ist, noch nicht befriedigend lösen. Es ist aber immerhin besser möglich Behandlungsverläufe zu dokumentieren und dadurch besser auf die Therapie Einfluß zu nehmen.

Differentialdiagnostisch bereitet besonders die Abgrenzung der androgenproduzierenden Ovarialtumoren von virilisierenden Nebennierenrindentumoren Schwierigkeiten, wobei sich die Methode der selektiven Venenkatheterisierung bisher als die sicherste Methode für die Differentialdiagnosestellung erwiesen hat.

Bei der Therapie der malignen hormonproduzierenden Ovarialtumoren ist die Operation die Grundlage der Behandlung. Der Stellenwert der Radiotherapie ist bisher umstritten, zumal die Chemosensibilität dieser Tumoren im allgemeinen hoch ist. Einen direkten zytostatischen Effekt können Gestagene ausüben, Voraussetzung sind jedoch Hormonrezeptoren im Geschwulstgewebe. Weitere Therapiemöglichkeiten wie die Immuntherapie und Fibrinolyse-Inhibitoren bedürfen einer noch gründlicheren Erprobung.

Die Prognose hängt immer noch weitgehend vom Stadium ab in dem der Tumor erkannt wird und ist insgesamt, trotz neuerer Therapieansätze, nach wie vor schlecht. Man rechnet mit einer Fünfjahresheilung von etwa 30%.

- (8) BAGSHAW K.D.
et al

Preliminary Therapeutic and Localiation
Studies with Human Chorionic Gonadotropin
Cancer Research 40, 3016
(August 1980)
- (9) BAHARI C.M.
et al

Ovarian Teratoma with Peritoneal
Gliomatosis and Elevated Serum
Alpha-fetoprotein
Am J Clin Pathol 73:603 (1980)
- (10) BALLON S.C.

Immunotherapy and Immunediagnoses
of Ovarian cancer
Clinical Obstetrics and Gynecology
Vo.22, No.4 (1979)
- (11) BAUER H.W.
KRAUS H.

Das schwangerschaftsassozierte Alpha2-
Glykoprotein (Alpha2-PAG) im Serum
von Patientinnen mit gynäkologischen
Karzinomen
Onkologie 1 180 (1978)
- (12) BAYLISS R.I.S.
et al

Complications of adrenal venography
Br.J.Rdiol. 43:531 (1970)
- (13) BEAVIS E.L.G.
et al

Journal of Obstetrics and
Gynaecology of the British
Commonwealth 76 969
- (14) BELL J.
et al

Iodinated FSH: Components and
their properties
Endocrinol 94:952 (1974)
- (15) BENIRSCHKE K.
EASTERDAY C.
ABRAMSON D.

Malignant solid teratoma of the ovary.
Report of three cases
Obst.8 Gynec. 15:512 (1960)

- (16) BERGLEITER R. Endokrine Aspekte des Ovarialkarzinoms; I. Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen Zentralbl. Gynäcol.: 100/15 1000 (1978)
- (17) BERLIN N.I. Basal cell nevus syndrome. In Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. Ann Intern Med 64:403 (1966)
- (18) BHATTACHARYA M.
BARLOW J.J. Tumor Markers for Ovarian Cancer International Advances in Surgical Oncology 2:155 (1979)
- (19) BILEK K. Histologie und Klinik der Ovarialtumoren unter besonderer Berücksichtigung seltener und hormonal aktiver Formen VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin Ergeb.exp.Med.31 (1979) 171
- (20) BISKIND M.S.
BISKIND G.K. Development of tumor in the rat ovary after transplantation into the spleen Proc Sac Exp Biol Med 55:176 (1944)
- (21) BLUMBERG A.U.C. Klinische und biochemische Untersuchungen beim Karzinoid-syndrom DMW 87:921 (1962)
- (22) BOOKSTEIN J.J.
et al Intra-adrenal hemorrhage as a complication of adrenal venography in primary aldosteronism Radiology 90:778 (1968)

- (23) BREEN J.L.
MAXON W. Ovarian tumors in children and adolescents
Clin.Obstet.Gynecol 20/3 607 (1977)
- (24) BROCC P.
et al A propos des varietes, de l'avenir,
du diagnostic des tumeurs
thyroidiennes de l'ovaire
Presse Medicale 67 165 (1959)
- (25) BROOKS R. Early Identification, Differentiation
and Treatment of ovarian neoplasia
Gynecol.Obstet. 17 209 (1979)
- (26) BROWN W.W. Hyperthyroidism due to struma
ovariorum: Demonstration by radioiodine
scan.
Acta endocr. 73:266 (1973)
- (27) BRUCKNER H.W.
COHEN C.J.
et al Improved Chemotherapy for Ovarian
Cancer with Cis-diamminedichloroplatinum
and Adriamycin
Cancer 47:2288 (1981)
- (28) BRYSON N.J. Enzymic steroid conversions in a
masculinovoblastoma
J.Clin.Endocr. 22:773 (1962)
- (29) BURKERT L. Ovarian malignancy and hemolytic
anemia
Annals of Intern.Med. 73:91 (1970)
- (30) BURR J.N.
et al A testosterone secreting tumour of
the adrenal producing virilisation in
a female infant
Lancet 2:643 (1973)

- (31) BUSBY T.
ANDERSON G.W. Feminizing mesenchymomas of the
ovary
Amer.J.Obstet.Gynecol 68 1391 (1954)
- (32) CAFFLER H. Chemotherapie beim Ovarialkarzinom
Round-Table-Gespräch klagenfurt (1979)
- (33) CARENZA L.
et al Ectopic Human Chorionic Gónadotropin:
Gynecological Tumors and Nonmalignant
Conditions
Gynecologic Oncology 10 32 (1980)
- (34) CASE RECORDS Massachusetts General Hospital
(case 8-1969)
N.Engl. J.Med. 280:438 (1969)
- (35) CAUCHI M.N.
et al Oncofetal Antigens in Cancer of the
Cervix and Ovary
Br.J.Cancer 44 403 (1981)
- (36) CHATTERJEE K. Carcinoid heart disease from
primary ovarian carcinoid tumors
Am.J.Med. 45:643 (1968)
- (37) CHATTERJEE S.K.
et al Uridine 5-diphosphate-galactose:
Glycoprotein galactosyltransferase
activity in the ovarian cancer patient
Cancer Res 36:2096 (1976)
- (38) CHATTERJEE S.K.
et al Correlation of UDP-galactose
glycoprotein; Galactosyltransferase
levels in the sera with the clinical
status of ovarian cancer patients
Cancer Lett 5:239 (1978)
- (39) CHATTERJEE S.K.
et al Glycosyltransferase and glycosidase
activities in ovarian cancer patients
Cancer Res 39:1943 (1979)

- (40) CHISM S.E.
et al
Evidence for common and distinct determinants of colon carcinoembryonic antigen, colon carcinoma antigen III, and molecules with carcinoembryonic antigen activity isolated from breast and ovarian cancer
Cancer Res. 37 3100 (1977)
- (41) CIVANTOS F.
Carcinomas with trophoblastic differentiation and secretion of chorionic gonadotropin
Cancer 29:789 (1972)
- (42) CLARK DGC.
et al
The role of radiation therapy (including isotopes) in the treatment of cancer of the ovary
Ariel IM (ed): Progress in Clinical cancer, vol V (1973)
- (43) CLEMMESSEN J.
et al
Are anticonvulsants oncogenic?
Lancet 1:705 (1974)
- (44) COCHRANE W.J.
Ultrasound in gynecology
Radiol Clin North Am 13:457 (1975)
- (45) CONNOR T.B.
et al
Gonadotropin-dependent Krukenberg tumor causing virilization during pregnancy
J.clin.Endocrinol Metab. 28:198 (1968)
- (46) COOPER D.
Unusual Types of Hyperthyroidism
Clinics in Endocrinology and Metabolism - Vol. 7, No 1 (1978)
- (47) CREASMAN W.J.
GALL S.A.
BLESSING J.A.
et al
Chemoimmunotherapy in the management of primary Stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study
Cancer Treat. Rep. 63:319 (1979)

- (48) DAVY M.
et al Demonstration of an FSH receptor in
a functioning granulosa cell tumor
Acta Endocrinol 85:615 (1977)
- (49) DAWOOD M.Y.
et al Human chorionic gonadotropin and
its subunits in hydratiform mole
and choriocarcinoma
Obstet.Gynecol. 50:172 (1977)
- (50) DELCLOS L.
BURNS B.C. Radiotherapy management of tumors of
the ovary, in Fletscher Textbook of
radiotherapy
Lea & Febiger, Philadelphia (1966)
- (51) DE YOUNG N.J.
ASHELAN L.K. Physiochemical and immunochemical
properties of carcinoembryonic antigen
from different tumour sources
Aust.J.Exp.Biol.Med.Sci.56
321 (1978)
- (52) DI DAIA Value of immune monitoring in
gynaecol. patients receiving
immunotherapy
Am J. Obstet Gynecol 1979
135 (7) 907
- (53) DISAIA P.J.
et al Carcinoembryonic antigen in cancer of
the female reproductive system.Serial
plasma values correlated with disease
state
Cancer 39:2365 (1977)
- (54) DONALDSON E.S.
et al Multiple Biochemical Markers in
Patients with Gynecologic Malignancies
Cancer 45:948 (1980)
- (55) DORYSZYCKA W.
et al Serum Enzymes in Ovarian Carcinoma
Neoplasma 26 6 (1979)

- (56) DOUGAL D. Granulosa Cell Tumour of tubular or adenomatous type.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Emp.51:370
(1945)
- (57) DUBRANSZKY V. Zur Frage der Sertolizelltumoren.
STOLL P. Arch.Gynäk. 187 (1956)
- (58) DUBRANSZKY V. Geschwülste und geschwulstähnliche
Bildungen des Eierstocks.
Gynäkologische Praxis, Jahrgang 1,
Heft 1, 75, Heft 2, 295 (1977)
- (59) EASSON E. Cancer of the ovary
Br Med J 1979 2 (6194) 867-8 6/92 687
- (60) EDWARDS R.L. Endocrine studies in post-meno-
NICHOLSON H.O. pausal women with ovarian tumors.
ZOIDIST J Obstet Gynaecol Br Commonw
et al 78:467 (1971)
- (61) EHRlich E. Aldosteronism and precocious
puberty due ovarian androblastoma
J.Clin.Endocr. 23:358 (1963)
- (62) ENGELER V. Fortschritte der Geburtshilfe und
Gynäkologie
Vol. 53 Ovarialkarzinom Basel (1974)
- (63) ESTERHAY R.J. Serum alpha-fetoprotein concentration
et al and tumor growth dissociation in a
patient with ovarian teratocarcinoma
Cancer 31 835 (1973)
- (64) EVANS A.T. Clinicopathological review of
118 granulosa and 82 theca cell
tumors
Obstet.Gynecol. 1980 55(2)

- (65) EYRE HARMON J. Chemotherapy of Ovarian Carcinoma
clinical Obstetrics an Gynecology
Vol.22, No.4 (1979)
- (66) FAHEY D.A. A comparison of the metabolism in
vitro 7a-³H-Dehydroepiandrosterone
sulphate and 4-C¹⁴-Pregnenolone by
tissue from a hilus cell tumor of the
ovary
J.Endocr. 41:61 (1968)
- (67) FALK H.C. Arrhenoblastoma complicating
MASON V.C. pregnancy
Am. J.Obstet.Gynec. 62:1160 (1951)
- (68) FENOGLIO C.M. Antigens, enzymes and hormones.
Their roles as tumor markers in
gynecologic neoplasia
Diagnostic Gynecology and Obstetrics
Vol.2 No.1 (1980)
- (69) FERENZY A. Paraendocrine Hypercalcämie
in ovarian neoplasms
Cancer 27 427 (1971)
- (70) FISHMAN Regan isoenzyme and human chorionic
et al gonadotropin in ovarian cancer
J.Natl.Cancer Inst.Monograph 42:63 73
(1975)
- (71) FOCHEM K. Zur Therapie der Ovarialkarzinome.
WEGHAUPT K. Krebsarzt 20:16 (1965)
- (72) FOX H. A clinicopathologic study of 92 cases
AGRAWAL K. of granulosa cell tumors of the
LANGLEY F.A. ovary with special reference to the
factors influencing prognosis
Cancer 35:231 (1975)

- (73) FOX L.P.
STAMM W.J.
Krukenberg tumor complicating pregnancy. Report of a case with androgenic activity
Am.J.Obstet.Gynecol 92:702 (1965)
- (74) FRANCHINONT P.
et al
Radioimmunoassay and related procedures in medicine
International Atomic Energy Agency 195 Vienna (1974)
- (75) FRANGENHEIM H.
Die Laparoskopie und die Kuldoskopie in der Gynäkologie
Chirurgie und Pädiatrie, 3. Aufl.
Thieme, Stuttgart (1977)
- (76) FRAUMENI J.F.
LLOYD J.W.
SMITH E.M.
et al
Cancer mortality among nuns:
Role of marital status in etiology, of neoplastic disease in women.
J Natl Cancer Inst 42:455 (1969)
- (77) FRIBERG L.G.
et al
On Receptors for Estrogens (E₂) and Androgens (DHT) in Human Endometrial Carcinoma and Ovarian Tumors
Acta Obstet Gynecol Scand 57:261 (1978)
- (78) FRIEDMANN M.A.
et al
The clinical value of hormone receptor assays in malignant disease.
Cancer Treat Rev 5:185 (1978)
- (79) FRIEDMANN M.A.
et al
Estradiol (ER) and progesterone receptors (PR) in ovarian cancer, clinical and pathologic correlations
Clin.Res 27:385 A (1979 (abst))

- (80) GALTON V.A.
et al
Alterations in thyroid hormone economy in patients with hydatidiform mole
Journal of Clinical Investigation, 50, 1345 (1971)
- (81) GENTON C.Y.
Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors
Arch.Gynecol., 230/1 Switzerland 1980 49
- (82) GIERTSEN J.C.
Malignant testicular tumours following mumps orchitis.
Acta Pathol Microbiol Scand 42:7 (1958)
- (83) GIUNTOLI R.L.
et al
Androgenic function of a granulosa cell tumor
Obst.Gynecol. 47:77 (1976)
- (84) GOLDBERG B.
A histochemical study of steroid- β -ol-dehydrogenase activity in some steroid producing tumors
Am.J.Obst.Gyn. 86:1003 (1963)
- (85) GOLDBERG B.
et al
Steroid- β -ol-dehydrogenase activity in human tissues.
Am. J.Obstet. Gynec. 86 349 (1963)
- (86) GOLD P.
FREEDMAN S.O.
Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system
J.Exp.Med. 122 467 (1965)
- (87) GOODAL C.N.
On paraendocrine cancer syndrome.
Int.J.Cancer 4:1 (1969)
- (88) GRAHAM J.
GRAHAM R.
Ovarian cancer and asbestos.
Environment.Res.1:115 (1967)

- (89) GRAHAM J.B. Characteristics of women with various
gynecologic cancers.
ObstetGynec N.Y. 23:176 (1964)
- (90) GRAHAM R. Diagnoses of ovarian carcinoma by
cul-de-sac aspiration; in Gentil
and Junqueira Ovarian cancer.
Springer, Berlin (1968)
- (91) GRIFFIN N.B. Masculinizing adrenal tumor of
the ovary
J. Obst. Gyn. 21:245 (1963)
- (92) GRIFFITHS K. Steroid biosynthesis in vitro by
granulosa theca cell tumour tissue
J.Endocr. 91:247 (1964)
- (93) GUSBERG S.B.
KARDON P. Proliferative endometrial response
to theca-granulosa cell tumors.
Am J Obstet Gynecol 11:633 (1971)
- (94) HAAGERSON C.D. Diseases of Breast, 2nd ed.
Philadelphia, W.B. Saunders (1971)
- (95) HAENSZEL W.
KURIHARA N. Studies of Japanese migrants 1.)
Mortality from cancer and other
diseases among Japanese in the United
States.
J.nat.Cancer Inst. 40:43 (1968)
- (96) HAIJE W.G. Experience with an ELISA technique
for the determination of AFP.
Possibilities an applications
Proc Dutch Soc Clin Chem 3:57
(1978)

- (97) HARDT W.
et al Zur Diagnostik androgenproduzierender
Tumoren bei der Frau
Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980)
373
- (98) HART W.R.
NORRIS H.J. Borderline and malignant mucinous
tumors of the ovary
Cancer 31 1031 (1973)
- (99) HASLETON P.S.
et al Benign and malignant struma ovarii
Arch.Pathol.Lab.Med., 102/4 1978
180
- (100) HATTORI M.
et al Multiple-hormone producing lung
carcinoma
Cancer 63:2429 (1979)
- (101) HENNINGSSEN B. Anti-oestrogens; An alternative to
ablative endocrine therapy?
Regent Results Cancer Res.:
Vol 71 (122) 1980
- (102) HERTIG A.T.
GORE H. Tumors of the female sex organs
Part 3. Tumors of the ovary and
fallopian tube. In Atlas of Tumor
Pathology, section 9 fascicle 33.
Washington D.C., Armed Forces
Institute of Pathology (1961)
- (103) HERTKORN E. Maligne hormonaktive Ovarialtumoren
(Eine Literaturübersicht)
Inauguraldissertation, München (1976)
- (104) HIGGINS H.P.
et al The Thyrotoxicosis of hydatidiform
mole
Annals of Internal Medicine 83, 307
(1975)

- (105) HILL M.J.
GODDARD P.
WILLIAMS R.E. Gut bacteria and aetiology cancer of the breast.
Lancet 2:472 (1971)
- (106) HILLEMAN M.R.
LARSON V.M. Search for ordinary Viruses in human neoplasia. In Oncology 1970
vol 5. Chicago, Year Book Publishers
pp 168 (1971)
- (107) HOBBS C.B. Review of endocrine syndromes associated with tumours of non-endocrine origin
J.Clin.Path. 19:119 (1966)
- (108) HOFFMANN P.G.
SIITERI P.K. Sex steroid receptors in gynecologic cancer
Obstet. Gynecol.: 55/5 648 (1980)
- (109) HOLT JA
et al Estrogen and progestin binding in cytosols of ovarian endocarcinomas
Obstet Gynecol 53:50 (1979)
- (110) HUEPER W.C.
CONWAY W.D. Chemical Carcinogenesis and Cancers.
Springfield, Charles C Thomas (1964)
- (111) HUGHESDON P.E. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire 65
702 (1958)
- (112) IMANURA N.
et al Analysis of human ovarian tumor antigens using heterologous antisera; Detection of new antigenic Systems
Int.J. Cancer 2:570 (1978)
- (113) INTERNATIONAL
FEDERATION OF
GYNAECOLOGY
AND OBSTETRICS Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis
Acta Obstet Gynaecol Scand 50:1 (1971)

- (114) ISHIDA T. Jacobson and R.P. Doe: Lipid cell
OKAGAKI G.E. tumor of the ovary: An ultrastructural
TAGATZ A.E. study
Cancer 40 234 (1977)
- (115) ISHIGURO AFP in Yolk Tumor and Solid
TATSUYA Teratoma of the Ovary
et al Cancer 48:2480 (1981)
- (116) ITOH T. Yolk sac tumor and α -fetoprotein:
et al Clinicopathological study of four cases
Cann 1974 65:215
- (117) JAVERT C.T. Arrhenoblastoma. The incidence of
FINN W.F. malignancy and the relationship to
pregnancy, to sterility, and to
treatment.
Cancer 4:60 (1951)
- (118) JOHNSON G. Diagnoses and Treatment of Ovarian
Carcinoma
Clinical Obstetrics and Gynecology
Bd 22 Heft 4 901 (1979)
- (119) JONES E.G.S. Histochemistry as a guide for
et al interpretation of cell function
Am. J. Obstet. Gynec. 100 76 (1968)
- (120) JONES J.E. Cushing's syndrome induced by
the ectopic production of ACTH
by a broncheal carcinoid
J. Clin. Endocr. 29:1 (1969)
- (121) JUSSAWALLA D.J. Differences observed in the site
DESHIPANDE V.A. incidence of cancer between the
HAENSZEL W. Parsi community and the total
et al population of Greater Bombay:
A critical appraisal
Br J Cancer 24:56 (1970)

- (122) KALPAKTSOGLU Immunochemotherapie in Adenocarcinoma of the ovary
Acta Obstet. Gyn Scand 57 85
(1978)
- (123) KAMMERMAN S. Unpublished observations
- (124) KARLSON P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie
5. Auflage Stuttgart: G. Thieme (1966)
- (125) KASE N. Steroid synthesis in abnormal ovaries. II. Granulosa cell tumors
Am.J.Obst.Gyn. 90:1262 (1964)
- (126) KASILAG F.B.JR. Metastatic breast carcinoma in ovary.
RUTLEDGE E.N. Amer.J.Obst.Gynec 74:989 (1957)
- (127) KAUPPILA Comparison of cytosol estrogen and progesterone status in malignant and benign tumours and tumour-like lesions of human ovary
Obst. and Gyn. Bd.25 175 (1980)
- (128) KECSKES L. Östrogenbestimmungen im Gewebe bei Tumoren der Ovarien
Zbl. Gynäkologie 1963/10:325
- (129) KELLER R. Immunologie und Immunpathologie
2.Aufl. Stuttgart, New York, Thieme (1981)
- (130) KEMPERS R.D. Struma ovarii-ascitic, hyperthyroid and asymptomatic syndromes
et al Anals of Internal Medicine, 72, 883
- (131) KEMPERS R.D. Struma ovarii-ascitic, hyperthyroid and asymptomatic syndromes
Ann.Int.Med. 72:883 (1970)

- (132) KEPP R. Ergebnisse d. postoperativen Radio-
goldtherapie bei bösartigen Ovarial-
tumoren
Strahlentherapie 126:65 (1965)
- (133) KEPP R. LB d. Gynäkologie
STEMMLER H.-J. Stuttgart (1982)
- (134) KERN-BONTKE E. Histochemisch nachweisbare Ferment-
aktivität in den Theca- und Granulosa-
zellen des Corpus luteum
Histochemie 4 56 (1964)
- (135) KHOO S.K. Carcinoembryonic antigen by radioimmuno-
MACKAY EV. assay in the detection of recurrence
during long-term followup
of female genital cancer
Cancer 34:542 (1974)
- (136) KHOO S.K. Carcinoembryonic antigen (CEA) in
MACKAY EV. ovarian cancer: factors influencing
its incidence and changes which
occur in response to cytotoxic drugs
Br.J.Obstet.Gynaecol 83:753 (1976)
- (137) KIM W. Hypercalcemia Associated with
et al Epidermoid Carcinoma in Ovarian
Cystic Teratoma
Obstetrics and Gynecology Vol. 57 No.6
(1981)
- (138) KIRSCHNER M.A. Combined ovarian and adrenal vein
JAKOBS J.B. catheterization to determine the
site (s) of androgen overproduction
in hirsute women
J. clin. Endocrinol. 33 199 (1971)

- (139) KIRSCHNER M.A.
et al
The production, origin and role of dehydroepiandrosterone and Δ^5 - androstendiol as androgen prehormones in hirsute women.
J.Clin.Endocrinol Metab 1973
37:183
- (140) KJELLGREN OLLE
ÅNGSTRÖM TOR D.
Preoperative diagnosis and classification of ovarian cancer by means of fine needle aspiration biopsy and cytology
Gynecology and Obstetrics World Congress Tokyo (1979)
- (141) KLEINFELD M.
MESSITE J.
KOOYMAN O.
et al
Mortality among talc miners and millers in New York State.
Arch Environ Health 14:663 (1967)
- (142) KNECHT M.
The Lack of an Effekt of Active Immunization with the B-Subunit of Chorionic Gonadotropin Coupled to Totanus Toxoid on the Growth of Human Choriocarcinoma Maintained in the Hamster Check Pouch
Endocrinology 106:150 (1980)
- (143) KÖNIG P.A.
Enzyme des Ovars
Bibliotheka gynaecologica, fasc. 34
Base 1: S.Karger (1965)
- (144) KURMAN R.J.
Malignant Mixed Germ Cell Tumors of the Ovary
Ostetrics and Gynecology Vol.48
Nr.5 (1976)
- (145) KURMAN R.J.
NORRIS H.J.
Endodermal sinus tumor of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 71 cases
Cancer 38:2404 (1976)

- (146) KURMAN R.J.
NORRIS H.J. Embryonal carcinoma of the ovary.
A clinicopathologic entity distinct
from endodermal sinus tumor resembling
embryonal carcinoma of the adult
testis
Cancer 38:2420 (1976)
- (147) KURMAN R.J. Germcell tumors of the ovary
Pathologic Annual
Bd 13 Pt 1 1978 291
- (148) KURMAN R.J.
et al Malignant Germ Cell Tumors of the
Ovary and Testis
An Immunohistologic Study of 69 Cases
Annals of Clinical and Laboratory
Science Vol. 9, No.6 (1979)
- (149) LABHART A. Klinik der inneren Sekretion
Springer-Verlag Berlin 1019 (1971)
- (150) LANDEFELD T.D.
et al The isolation of mRNA encoding
the alpha subunit of human
chorionic gonadotropin
Biochem Biophys Res Commun 72:381
(1976)
- (151) LANGLEY F.A. Yolk sac and allied tumours of the
ovary
Bd 5 1981 Heft 4 389
- (152) LARSON B.A.
et al A testosterone producing adrenal
cortical adenoma in an elderly woman
J.Clin Endocrinol. Metab. 42:882
(1976)
- (153) LAURENCE DJR.
NEVILLE A.M. Foetal antigens and their role in the
diagnosis and clinical management of
human neoplasms: A review
Br J Cancer 26:335 (1972)

- (154) LAURITZEN C. In: II. International Congress on
Hormonal Steroids, Mailand 1966
Exc.med.Found. Amsterdam S.294 (1966)
- (155) LEMON H.M. Oestriol and prevention of breast cancer.
Lancet 1:546 (1973)
- (156) LEVIN L. Tumour associated immune responses and
et al isolated carcinoembryonic antigen
and alpha-fetoprotein levels related
to survival in ovarian cancer patients
Br J Cancer 33:369 (1976)
- (157) LEWIS A.C.W. Familial ovarian cancer
DAVISON B.C.C. Lancet 2:235 (1969)
- (158) LI F.P. Familial ovarian carcinoma
et al J.amer.med. Ass. 214:1559 (1970)
- (159) LI F.P. Ovarian cancers in the young;
FRAUMENI J.F. Epidemiologic observation
DALAGER N. Cancer 32:969 (1973)
- (160) LIDDLE G.W. The ectopic ACTH syndrome
Cancer-Ros. 25:1057 (1965)
- (161) LIMBURG H.G. Chemotherapy of ovarian cancer
Proceedings of the IX World Congress
of Gynecology and Obstetrics
Excerpta Medica 1980
- (162) LINDOP P.J. The effects of radiation on rodent
and human ovaries.
Proc.roy.soc.Med. 62:1944 (1969)

- (163) LINDSTEDT G.
et al
Circulating Choriogonadotropin β -Sub-
unit in a Patient with primary
Amenorrhea and embryonal ovarian
Carcinoma
Clinica Chimica Acta 104 195
(1980)
- (164) LINGEMAN G.H.
Etiology of Cancer of the Human
Ovary: A Review
Natl.Cancer Inst. 33:199 (1971)
- (165) LUTHER J.E.
ALLEGRA J.C.
THOMPSON E.B.
et al
The relation between estrogen receptors
and response rate to cytotoxic chemo-
therapy in metastatic breast cancer
N Engl J Med 298:1223 (1978)
- (166) LIPSETT M.B.
Benign masculinizing adrenal adenoma
N.Engl. J.Med. 289:802 (1973)
(Editorial)
- (167) LÜFFLER G.
Lehrbuch d. med. Biochemie und
Pathobiochemie
2.Aufl. Berlin, Heidelberg, New York
Springer (1979)
- (168) LONGO DAN.L.
YOUNG R.C.
The natural History and Treatment of
ovarian cancer
Ann. Rev. Med. 1981 32:475
- (169) LUDMERER K.M.
KISSANE J.N.
Hirsutism Progressing to Virilization
in an Older Woman
Am.J.of Medicina Vol 70 (1981)
- (170) LYNCH H.T.
Hereditary factors in carcinoma.
Recent results in cancer research,
vol. 12
Springer, Berlin (1967)

- (171) MACKAY A.M. Tumors of dysgenetic gonads
(gonadoblastoma): ultrastructural and
steroidogenic aspects
Cancer 34:1108 (1974)
- (172) MAC NAHON B. Oestrogen profiles of Asian North
COLE P. American Women
BROWN J.B. Lancet 2:900 (1971)
et al
- (173) MAC NAHON B. Etiology of human breast cancer: A review
COLE P. J Natl. Cancer Inst. 50:21 (1973)
BROWN J.B.
- (174) MAGON H. A Comparison of Two Radioimmunoassay
et al Methods for the Detection of
Carcinoembryonic Antigen in Patients
with Ovarian Cervical Cancer
Gynecol Oncol. 11 (3) 340 (1981)
- (175) MAGUELONE G.F. Approach to the Mechanism of Androgen
et al Overproduction in a Case of Krukenberg
Tumor Responsible for Virilization
during Pregnancy
J. of Clin. Endocr. and Metab. (1978)
- (176) MAHESH V.B. Urinary steroid excretion before and
et al after dexamethasone administration
and steroid content of adrenal tissues
and venous blood in virilizing adrenal
tumors
Am. J. Obstet. Gynecol. 100:1043
(1968)
- (177) MALKASIAN G.D. Histology of epithelial tumors of
DECKER D.G. the ovary: clinical usefulness and
WEBB M.J. prognostic significance of histologic
classification and grading
Semin. Oncol. 2:191 (1975)

- (178) MANN J.R. Clinical applications of serum carcino-embryonic antigen and alpha-fetoprotein levels in children with solid tumours
Arch Dis Child 53:366 (1978)
- (179) MANSELL H. Granulosa-theca cell tumors and
HERTIG A.T. endometrial carcinoma: A study
of their relationship and an survey
of 80 cases
Obstet Gynecol 6:385 (1955)
- (180) MARCHAND A. Carcinoembryonic antigen in human
et al Ovarian neoplasms
Cancer Res 35:3807 (1975)
- (181) MASON T.E. An immunoglobulin-enzyme bridge
et al method for localizing tissue antigens
J.Histochem.Cytochem.17 563 (1969)
- (182) MC ANDREW G.M. Haemolytic anaemia associated with
ovarian teratoma
Brit.med. J. 2:1307 (1964)
- (183) MC GOLDRICK J.L. Theca cell tumors of the ovary
LAPP W.A. Amer.J.Obstet.Gynec.48.409 (1944)
- (184) MC KAY D.G. Histochemical observations on granulosa-
ROBINSON D. cell Tumors, thecomas and fibromas
HERTIG A.T. of the ovary
Am.J.Obstet.Gynecol 8:625 (1949)
- (185) MC QUEEN SD. Isolation of mRNAs encoding the
alpha and beta subunits of human
chorionic gonadotropin
Fed Proc 37:1633 (1978)

- (186) MELDRUM D.R.
ABRAHAM G.E. Peripheral and Ovarian Venous
Concentrations of Various Steroid
Hormones in Virilizing Ovarian Tumors
Gyn. and Obst. Vol. 53 No. 1 (1979)
- (187) MELMON K.L. Implication of the Kallikrein-system.
in production of the carcinoid flush.
J.Clin.Invest. 43:1308 (1964)
- (188) MEYER-HOFMANN G. Spontanhypoglykämien bei
extrapankreatischem Tumor
Dtsch 48:2106 (1960)
- (189) MEYERS K.R. Virilizing lipoid cell tumor of the
ovary
Am.J.Obstet.Gynecol 31:13 (1968)
- (190) MICHAEL C.A. Pelvic fibroma causing recurrent
attacks of hypoglycaemia in a
postmenopausal patient.
proc. Royal Soc.Med. 59:835 (1966)
- (191) MICHALIKA W. Gyn. Onkologie u. Onkotherapie
Maudrich Verlag Wien (1980)
- (192) MILAS L.
SCOTT M.T. Antitumor activity of *Corynebacterium*
parvum
Adv. Cancer Res. 26:257 (1978)
- (193) MILUNICOVA A.
JANDOVA A.
SKODA V. Blood and serum types in cancer of
the vulva.
C R Soc Fr Gynecol 39:420 (1969)
- (194) MILLER R.W. Radiation-induced cancer.
J. Natl Cancer Inst 49:1221 (1972)

- (195) MIYAI K.
et al
Pituitary-thyroid function in
trophoblastic disease.
Journal of Clinical Endocrinology
and Metabolism, 42, 254 (1976)
- (196) MOLTZ L.
Differential-diagnostic clarification of
androgen-producing tumours
Androgenization in women
Lectures and discussions of a symposium
Berlin (1979)
- (197) MOLTZ L.
et al
Peripheral steroid-gonadotropin
interactions and diagnostic
significance of LHRH double stimulation
tests in polycystic ovarian disease
Am. J.Obstet. Gynec. 134, 813 (1979)
- (198) MORASCA
et al
Pharmacokinetik Approach to in vitro
Resting of Ovarian Cancer Cell
Sensitivity
Oncology 37:169 (1980)
- (199) MORLOCK K.F.
Die Verteilung der Glucose-6-Phosphat-
Dehydrogenase im Ovarialkarzinom
(1970)
- (200) MORRIS J.M.
SCULLY R.E.
Endocrine Pathology of the Ovary
St. Louis, Mo.The C.V. Mosby Company
(1958)
- (201) MUECHLER E.K.
et al
Steroid hormones in ovarian Vein
and cyst fluid of a virilizing stromal
tumor
Obstet.Gynecol 52:609 (1978)
- (202) MUGGIA F.M.
et al
Ectopic placental proteins in
non-trophoblastic tumors
Cancer 36:1327 (1975)

- (203) MURAD T.M.
MANCINI R.
GEORGE J. Ultrastructure of a virilizing ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with familial incidence.
Cancer 31:1440 (1973)
- (204) MURKEN/CLEVE Humangenetik
Enke-Verlag Stuttgart (1979)
- (205) MURPHY E.D.
BENER W.G. Plasma gonadotropin levels during early stages of ovarian tumorigenesis in mice of the W^x/W^y genotype.
Cancer Res 33:721 (1973)
- (206) NAGAMANI MANUBAI
GONZALES-VITALE
JUAN C. Steroid secretion Patterns of a Hilus Cell Tumor of the Ovary
Obst. and Gynec. Vol. 58 No.4 (1981)
- (207) NAGATAKI S.
et al Thyroid function in molar pregnancy
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 44, 254 (1977)
- (208) NAGELL J.R. van
et al The prognostic significance of carcinoembryonic antigen in the plasma and tumors of patients with endometrial adenocarcinoma
Am.J.Obstet.Gynecol 128:308 (1977)
- (209) NEVILLE A.M. Products of Gynaecological Neoplasms : Clinical and Pathological Applications
Arch Gynecol 229 311 (1980)
- (210) NOLTENIUS Systematik der Onkologie
Urban und Schwarzenberg München (1981)
- (211) NORRIS H.J.
TAYLOR H.B. Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary
Cancer 21:255 (1968)

- (212) NORRIS H.J. Virilization associated with cystic
TAYLOR H.B. granulosa tumors
Obst.Gynecol. 34:629 (1969)
- (213) NORRIS H.J. Relative frequency of ovarian
JENSEN R.D. neoplasms in children and adolescents
Cancer 30:713 (1972)
- (214) NORTH-SCHULTZ S. Dehydroepiandrosterone sulfate levels,
et al a rapid test for abnormal adrenal
androgen secretion
J.Clin Endocrinol Metab 42:1005 (1976)
- (215) NOVAK E.R. Pathology of ovarian tumors
In: Lewis G.C., (Eds), New Concept in
Gynecological Oncology
F.A. Davis, Co-Philadelphia 1968 p.311
- (216) NOVAK E.R. Gynecologic and Obstetric Pathology.
WOODRUFF J.D. With Clinical and Endocrine
Relations.
W.B. Saunders Company
(Philadelphia-London-Toronto 1979)
- (217) NUMERS C. Sertoli cell tumors of the ovary
VON & GYLLING T. (androblastoma tubulare lipoides
Teilum) Report of three cases
AnnChir.Gynaec.Fenn. 42:161 (1953)
- (218) O'NEILL R.T.: Hypoglycemia associated with serous
cystadenocarcinoma of the ovary
J. Obst.Gyn. 35:287 (1970)
- (219) OSBORN R.H. Androgen studies in a patient with
lipoid cell tumor of the ovary
J. Obst. Gyn. 33:666 (1969)

- (220) OWEN N.V.
PIERCE E.C.
ANDERSON R.C. Papillomatous growths on genitalia of
bitches administered the synthetic
estrogen trans-4,4'-dimethyl-a,a'-
diethylstilbene
Toxicol Appl Pharmacol 21:582 (1972)
- (221) OZOLS R.F.
et al Histologic grade in advanced
ovarian cancer
Cancer Treat.Rep. 63:255 (1978)
- (222) PARKER
et al Cancer of the ovary.
Amer.J.Obstet.Gynec. 108:878 (1970)
- (223) PATEL S.K.
PRENTICE R.S. Gonadoblastoma. Distinctive ovarian
tumor.
Arch Pathol 94:165 (1972)
- (224) PEDOWITZ P. Adrenal like tumors of the ovary
J.Obst.Gyn. 19:183 (1962)
- (225) PERLMUTTER M. Inhibition of a cervical thyroid
gland by a funktioning struma ovarii.
J.Clin.Endocr. 11:621 (1951)
- (226) PFLEIDERER A.jr
DIEZEL P.B. Histochemische Untersuchungen der
Fette u. Lipoide im Gelbkörper
Frankfurt Z.Path. 70 207 (1959)
- (227) PFLEIDERER A.jr Histochemische Untersuchungen am
Ovarialkarzinom
Vortrag vor der Mittelrheinischen
Gesellschaft für Geburtshilfe u.
Gynäkologie in Mainz am 19.5.1963
- (228) PFLEIDERER A.jr
KIYAN S. Die Behandlung d. Ovarial-Karzinoms
i.d. Univ.-Frauenklinik Tübingen
seit 1957 und ihre Ergebnisse
Med.Welt 18:3095 (1967)

- (229) PITTAWAY D.E.
et al In vitro studies on an HCG responsive
testosterone secreting adrenal cortical
adenoma
Steroids 22:731 (1973)
- (230) PLAUT A. Struma of ovary
Arch.Path. 10:161 (1930)
- (231) POLLAK A. Effekt of human chorionic gonadotropin
on postmenopausal women
Am.J.Obstet.Gynecol 101:731 (1968)
- (232) POLJANSEK R. Laparoskopy in gynecological oncology
Gynecology and Obstetrics IX World
Congress Tokyo (1979)
- (233) POMA P.A. Ultrasonography in the diagnosis of
tumors of the ovary
Surg Gynecol Obstet 149(4) 579 (1979)
- (234) PONTEFRACT R.D.
CUNNINGHAM H.M. Penetration of asbestos through
the digestive tract of rats.
Nature (Land) 243:352 (1973)
- (235) RAMAGOPAL E. Studies of the distribution of
iodine and protein in a struma
ovarii
J.Clin.Endocr. 25:526 (1965)
- (236) RIGGS B.L. Association of Cushing's
syndrom and neoplastic disease
Arch.Int.Med. 108:841 (1961)
- (237) ROBBOY S.J. Carcinoid metastatic to the ovary
Cancer 33:798 (1974)

- (238) ROBBOY S.J.
SCULLY R.E. Strumal carcinoid of the ovary.
Cancer Philadelphia; 46:9 2019
(1980)
- (239) ROBERTS S.
et al Technique and results of isolation of
cancer cells from the circulating blood.
Arch.Surg 76:334 (1958)
- (240) ROLLAND P.H.
et al Androblastoma: Pre-, per- and post-
operative steroid hormone and
binding protein concentrations in
peripheral plasma, cyst fluid and
tumor vein
J.Endocrinol. Invest. 4:21 (1981)
- (241) ROME R.N.
et al Ovarian tumours in postmenopausal
women
J.Obst.Gyn.Brit.Cwlth. 80:984 (1973)
- (242) ROMERO R.
SCHWARTZ P.E. Alpha fetoprotein in determinations in
the management of endodermal sinus
tumors and mixed germ cell tumors of
the ovary
Am.J.Obst.Gyn. 141(2) 126 (1981)
- (243) ROSNER J.M. In vivo and in vitro studies of
virilizing syndromes
Exc.Med.Int.Congr.Series 112:231 (1966)
- (244) ROTH L.M.
STERNBERG W.H. Ovarian stromal tumors containing
Leydig cells.II.Pure Leydig cell
tumor, non-hilar type.
Cancer 32:952 (1973)
- (245) ROTTER W. Lehrbuch der Pathologie
Bd.3 Stuttgart, New York 1980

- (246) RUTANEN E.M.
et al
The HCG-beta Subunit Radioimmunoassay
in nontrophoblastic gynecologic
Tumours
Cancer 41:692 (1978)
- (247) SABIN A.B.
TARRO G.
Herpes simplex and genitalis virus
nonviron antigens: Their use for
determining role of these viruses
in etiology of some human cancers.
Presented at the 110th Annual Meeting
of the National Academy of Meeting,
Washington, D.C. Apr. 24 (1973)
- (248) SAKOMOTO S.
Gynecology and Obstetrics
Excerpta Medica Amsterdam 504 (1980)
- (249) SAMAAAN N.A.
et al
The significance of measurement of
human placental lactogen, human chorionic
gonadotropin, and carcinoembryonic
antigen in patients with ovarian
carcinoma
Am.J.Obstet.Gynecol 126:186 (1976)
- (250) SANDBERG A.A.
Androgen biosynthesis by ovarian
lipoid cell tumor
J.Clin.Endocrin. 22:929 (1962)
- (251) SANDLER M.
Prostaglandins in amine-peptide-
secreting tumours
Lancet II 1053 (1968)
- (252) SARJADI S.
et al
A Multiparametric Approach to
Tumor Markers Detectable in Serum
in Patients with Carcinoma of the
Ovary or Uterine Cervix
Gynecologic Oncology 10 113 (1980)

- (253) SATO T. A clinical and metabolic study of masculinizing arrhenoblastoma
Am.J.Obstet.Gynecol 104:1124 (1969)
- (254) SCHEIFFARTH O.F. Die Bedeutung von Steroidrezeptoren bei hormonabhängigen Karzinomen
DTSCH.MED.WOCHENSCHR. 103/41 1619 (1978)
- (255) SCHENKER J.G. An epidemiologic study of carcinoma of the ovary in Israel J.med.sci
POLISHUK W.Z. STEINITZ R. 4:820 (1968)
- (256) SCHLANGENHAUFER E. Metastatisches Ovarialkarzinom nach Krebs des Magens, Darmes und anderer Bauchorgane
Geburtshilfe Gynäk. 15:485 (1902)
- (257) SCHMIDT-MATHIESEN Gynäkologie und Geburtshilfe
Schattauer (1982)
- (258) SCHOENBERG B.S. Occurrence of certain multiple primary cancers in females.
GREENBERG R.A. EISENBERG A. J Nath Cancer Inst 43:15 (1969)
- (259) SCHOTTENFELD D. Incidence of multiple primary cancers. IV. Cancers of the female breast and genital organs.
BERG J.
- (260) SCHWEISGUTH O. Bilateral nonfunctioning thecoma of the ovary in epileptic children under anticonvulsant therapy.
et al Acta Paediatr Scand 60:6 (1971)
- (261) SCOTT J.S. Am.J.Obstet.Gynecol 97, 161 (1967)
et al

- (262) SCULLY R.E. Luteinization of the Stroma of metastatic Cancer involving the ovary and its endocrine Significance Cancer 14 827 (1962)
- (263) SCULLY R.E. Oxydative enzyme activity in normal
COHEN R.B. and pathologic human ovaries
Am.J.Obstet.Gynecol 24 667 (1964)
- (264) SCULLY R.E. The development of malignancy in
RICHARDSON G.S. endometriosis.
BARLOW J.F. Clin Obstet Gynecol 9:384 (1966)
- (265) SCULLY R.E. Sex cord tumor with annular tubules.
A distinctive ovarian tumor of the
Peutz-Jeghers Syndrome.
Cancer 25:1107 (1970)
- (266) SCULLY R.E. Recent progress in ovarian cancer
Hum.Pathol. 1, 73 (1970)
- (267) SCULLY R.E. Sex cord-stromal tumors, in:
Pathology of the Female Genital
tract by Anal Blaustein
Springer-Verlag, New York-Heidelberg-
Berlin (1977)
- (268) SCULLY R.E. Ovarian tumors: A review
Am.J.Pathol. 87:686 (1977)
- (269) SELL A. Serum apha-fetoprotein as a marker
et al for the effect of postoperative
radiation therapy and/or chemotherapy
in eight cases of ovarian endodermal
sinus tumour
It J Cancer 18:574

- (270) SEPPALA M.
et al Carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in malignant tumors of the female genital tract
Cancer 35:1377 (1975)
- (271) SERMENT H.
PIANA L. Tumeurs endocrines de l'ovaire
Expansion Scientifique Francaise Paris (1964)
- (272) SEROV S.F.
SCULLY R.E. Histological typing of ovarian tumours
WHO Genf (1973)
- (273) SEROV S.F.
SCULLY R.E.
SOBIN L.H. International Histological Classification of Tumours, No.9.
Histological Typing of Ovarian Tumours.
WHO Genf (1973)
- (274) SHUI-NIEN W. Androblastoma tubulare lipoides (Sertoli cell tumor or testicular tubular adenoma) of ovary. Report of case and review of literature
Chin.med.J. 73:55 (1955)
- (275) SHUSTER M. Carcinoid tumor metastazing to the ovaries
Am.J.Obstet.Gyn. 36:515 (1970)
- (276) SIEGEL M.
FUERST H.T.
PERESS N.S. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases,
NEngl J Med. 274:768 (1966)
- (277) SIMPSON J.L.
CHRISTAKOS A.C. Hereditary factors in obstetrics and gynecology.
Obstet.gynec.Surv 24:580 (1969)

- (287) SONIA H.
SASHIDA T.
et al Treatment of advanced ovarian Cancer
with fibrinolytic Inhibitor
(Tranexamic Acid)
Acta Obstet Gynecol. Scand 59:285
(1980)
- (288) SPADONI L.R.
et al Virilization coexisting with
Krukenberg tumor during pregnancy
Am.J.Obstet Gynecol 92:981 (1965)
- (289) SPECHTER H.J. Neue Wege in der Therapie des aus-
gedehnten Ovarialkarzinoms
Gynaecologia 163:303 (1967)
- (290) SPEERT H. The role of ionizing radiations
in the causation of ovarian tumors.
Cancer 5:478 (1952)
- (291) SVANBERG L.
Åstedt B. Release of fibrinolytic activators
from human ovarian tumours in organ
culture.
Ann Chir Gynaecol 65:405 (1976)
- (292) TALERMAN
et al Alpha-fetoprotein and carcinoembryonic
antigen in germ cell neoplasms
Br J Cancer 35:288 (1977)
- (293) TALERMAN A.
et al Serum Alphafetoprotein (AFP) in
Patients with Germ Cell Tumors of the
Gonads and Extragenadal Sites
Cancer 46:380 (1980)
- (294) TATRA G. Das Verhalten der Serumkonzentrationen
des schwangerschaftsassoziierten
Alpha₂-Glykoproteins (Alpha₂-PAG) bei
gynäkologischen Karzinomen
Strahlentherapie 157 (464 (1981)

- (295) TAYLOR C.R. Immunoperoxidase techniques:
theoretical and practical
aspects
Arch.Pathol.Lab.med. 102:113 (1978)
- (296) TEILUM G. Homologous tumors in ovary and testis;
Contribution to classification of
gonadal tumors.
Acta obstet.gynec.scand. 24:480
(1944)
- (297) TEILUM G. Estrogen-producing Sertoli cell tumors
(androblastoma tubulare lipoides) of
human testis and ovary; homologous ovarian
and testicular tumors III
J.Clin. Endocr. 9:301 (1949)
- (298) TEILUM G. Classification of testicular and
ovarian androblastoma and Sertoli
cell tumors. A survey of comparative
studies with consideration of
histogenesis, endocrinology, and
embryological theories
Cancer 11:769 (1958)
- (299) TEILUM G. Endodermal sinus tumors of the ovary
and testis. Comparative morphogenesis
of the so-called mesonephroma ovarii
(Schiller) and extra embryonic
(yolk sac-allantois) structures of the
rat's placenta.
Cancer 12: 1092 (1959)
- (300) TEILUM G. Classification of endodermal sinus
tumour (Mesoblastoma vitelinum) and
so-called "embryonal carcinoma" of
the ovary.
Acta path. microbiol. scand 64:
407 (1965)

- (301) TEILUM G. Special Tumors of ovary and testis,
Comparative Pathology and Histological
Identification
Munksgaard Copenhagen (1971)
- (302) TEILUM G. Immunofluorescent localization of
et al alpha-fetoprotein synthesis in
endodermal sinus tumour (yolk sac
tumour)
Acta Pathol Microbiol Scand (A)
82 586 (1974)
- (303) TEUFEL G. Enzymaktive Stromazellen in
PFLEIDERER A. jr Ovarialtumoren
Arch.Gynecol 210 S. 150 ff (1971)
- (304) THIERY M. Histochemistry of heterotopic
thyroid tissue in the human ovary
Gynäcologia 160:237 (1965)
- (305) THOMAS J.H. Endodermal sinus tumor of the
et al ovary and alpha fetoprotein: A case repo:
J.Surg Oncol 9:431
- (306) TODESCO S. Primary aldosteronism due to a
malignant ovarian tumor
J.Clin.Endocr.Metab. 41:809 (1975)
- (307) TOSCANO V. The Hormone Pattern in a Case of
et al Arrhenoblastoma
Eur J Pediatr 136:203 (1981)
- (308) TOTH B. Ovarian and other tumor induction
by 7,12 - dimethylbenz (a) anthracene
in the Syrian golden hamster.
Tumori 57:169 (1971)

- (309) TOWNE B. Ovarian cysts and tumors in childhood.
MAHOUR G.H.
WOOLEY M. J Pediatr surg 10:311 (1975)
- (310) UEDA G. Strumal carcinoid of the ovary
Gynaecol. Oncol.
Bd 6 1978 Heft 5 411
- (311) VAITUKAITIS J.L. Am.J.Obstet.Gynecol 113 751
et al (1972)
- (312) VECCHIO T.J. Predictive value of a single
diagnostic test in unselected
populations
N.Engl.J.Med. 274 1171 (1966)
- (313) VERMEULEN A. Studies on the binding of testosterone
VERDONCK L. in human plasma
Steroids 11:609 (1969)
- (314) VOJTECH S. Functioning Neoplasms of the ovary
Acta Univ. Carol. Med. Prag (1967)
- (315) WALSH J.W. Prospective Comparison of Ultrasound
and Computed Tomography in the
Evaluation of Gynecologic Pelvic Masses
Am J Roentgenol 131:955 (1978)
- (316) WALTHER H.R. Krebsmetastasen
Schwabe, Basel (1948)
- (317) WASER P.G. Verteilung und Metabolismus von
 ^{14}C -dl-5-Hydroxytryptophan bei
zwei Karzinoidpatienten
Schweiz.Med.W. 100:823 (1970)
- (318) WASS M. Isolation of antibodies to HCG/LH
et al from human sera
Nature (London) 274 368 (1978)

- (319) WENN R.V.
et al Human testosterone-estradiol binding
globulin in health and diseases
Acta Endocrinol. (Kbh.) 84:850 (1977)
- (320) WENTZ A.C.
et al Differential ovarian and adrenal vein
catheterization
Am.J.Obstet.Gynecol 125:1000 (1976)
- (321) WERK E.
et al Testosterone-secreting adrenal
adenoma under gonadotropin control
N.Engl. J.Med. 289:767 (1973)
- (322) WEST R.O. Epidemiologic study of malignancies
of the ovaries.
Cancer 19:1001 (1966)
- (323) WEST R.O. Epidemiologic study of malignancies
of the ovaries.
Cancer 19:1001 (1966)
- (324) WHITE R.F.
et al Histological and histochemical
observations on the corpus luteum of
human corpora lutea associated with
early normal and abnormal ova.
Contrib.Embryol.34 (No.224) : 55 (1951)
- (325) WILKINSON E.J.
et al Alpha-fetoprotein and endodermal Sinus
tumor of the ovary
Am.J.Obstet.Gynecol 116:711 (1973)
- (326) WILSON B. A gonadotropin - responsive virilizing
granulosa tumor
Diagnostic Gynecology and Obstetrics
Bd 2 Heft 4 275 (1980)
- (327) WOODRUFF J.D. Hormone activity of the common ovarian
neoplasms
Am.J.Obstet.Gynecol 87 679 (1963)

- (328) WOODRUFF J.D.
et al Ovarian struma
Obstetrics and Gynecology, 27, 194
(1966)
- (329) WOODRUFF W.F.A.
DUNBAR N. The effect of *Corynebacterium parvum*
and other reticuloendothelial
stimulants on transplanted tumors in
mice, in Immunopotential
Ciba Foundation Symposium 18:287
(1973)
- (330) WYNDER E.L.
DODD II.
BARBER H.R. Epidemiology of cancer of the ovary.
Cancer 23:352 (1969)
- (331) YOSHINOBU
YOSHIDA Marker substances for ovarian tumors
(AFP and CEA)
Gynecology and Obstetrics
IX World Congress (1979)
- (332) ZIMMERMANN R. Improved performance of a double
antibody radioimmunoassay for
carcinoembryonic antigen
J.Immunol.Methods 25 311 (1979)

LEBENS LAUF

Am 13.6.1959 wurde ich, Stefanie Hirschenauer, als Tochter des Augenoptikermeisters Rupert Hirschenauer und dessen Ehefrau Gudrun geb. Bösenberg als ältestes von drei Kindern in München geboren. Hier besuchte ich auch die Grundschule sowie das Willi-Graf-Gymnasium, wo ich im Jahre 1978 die allgemeine Hochschulreife erlangte.

Im Herbst 1978 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Das Praktische Jahr leistete ich ab in der III.Med.Abteilung und der Allergologischen und Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing sowie der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern in München.

Am 11.Juni 1985 unterzog ich mich der Ärztlichen Prüfung und erhielt am 21.Juni 1985 die Approbation.

Seit dem 23.Oktober 1985 bin ich in der Klinik BAVARIA, einer Fachklinik für Innere Medizin und Orthopädie in Freyung/Bayer.Wald als Stationsärztin tätig.

Am 1.Mai 1986 werde ich eine Stelle als Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Freyung antreten.

